

Diagnostischer Wert verschiedener etablierter und neuer Inflammationsmarker bei einer durch endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) oder endoskopische Sphinkterotomie (EST) induzierten Pankreasschädigung

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Thomas Oliver Fadgyas  
aus Dortmund

Giessen 2001

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik III und Poliklinik  
Leiter: Prof Dr. Bretzel  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Klör

Gutachter: Prof. Dr.Dr. Katz

Tag der Disputation: 05.Juni.2002

*für meinen  
verstorbenen Vater*

*„Das Geheimnis der Medizin besteht darin,  
den Patienten abzulenken,  
während die Natur sich selbst hilft.“*

Voltaire

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1	Akute Pankreatitis	3
2.2	Post-ERCP/EST-Pankreatitis	5
2.2.1	Allgemeine Komplikationen nach ERCP/EST	5
2.2.2	Definition der post-ERCP/EST-Pankreatitis	5
2.2.3	Inzidenz der post-ERCP/EST-Pankreatitis	7
2.2.4	Pathophysiologisches Konzept der post-ERCP/EST-Pankreatitis	8
2.3	Wertigkeit von Pankreasenzymen und Entzündungsparametern für die akute Pankreatitis	10
2.3.1	Pankreasenzyme: Diagnose einer akuten Pankreatitis	10
2.3.2	Pankreasenzyme: Prognose einer akuten Pankreatitis	13
2.3.3	Entzündungsparameter: Diagnose einer akuten Pankreatitis	13
2.3.4	Entzündungsparameter: Prognose einer akuten Pankreatitis	13
2.4	Tumor M2-Pyruvatkinase	15
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1	Studienaufbau	17
3.2	Patientenkollektiv	18
3.3	ERCP-/EST-Ablauf	20
3.4	Statistische Methoden	20
3.5	Laborparameter	21
3.6	Laborbestimmungsmethoden	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
4.1	Betrachtung der Gesamtgruppe bezüglich aller Parameter	32
4.2	Sensitivität/Spezifität der frühen Pankreasenzymwerte	39
4.3	Blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe	40
4.3.1	Definition	40
4.3.2	Strukturgleichheit der Untergruppen	41
4.3.3	Betrachtung der blanden-Untergruppe	42
4.3.4	Betrachtung der peak-Untergruppe	43
4.3.5	Betrachtung der Pankreatitis-Untergruppe	44
4.4	Vergleich: blande- mit peak-Untergruppe	45
4.5	Vergleich: peak- mit Pankreatitis-Untergruppe	52
4.6	Diagnostischer Nutzen der Entzündungsparameter	59
4.6.1	PMN-Elastase, SAA, $\alpha$ 1-AT und $\alpha$ 2-MG	59
4.6.2	CRP, Tu M2-PK und Leukozyten	59
4.7	Analyse der Begleitparameter	64
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
5.1	Allgemein	65
5.2	Pankreasenzyme: Gesamtgruppe und Untergruppen	68
5.3	Entzündungsparameter: Gesamtgruppe und Untergruppen	70
5.4	Bewertung eines Enzymanstiegs nach ERCP/EST	72
5.5	CRP, Leukozyten und Tu M2-PK: Diagnose einer post-ERCP/EST-Pankreatitis	73

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>77</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>86</b>
8.1	Originaldaten	86
8.2	Tabellen zu den Abbildungen	108
8.3	Verzeichnis der Abkürzungen	111
<b>9</b>	<b>Danksagungen</b>	<b>112</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>113</b>

# 1 Einleitung

1968 führte *McCune* die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) als wichtiges Diagnostikum bei Pankreas- und Gallengangserkrankungen ein. Trotz heutiger nichtinvasiver bildgebender Verfahren wie der Sonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie hat die ERCP weiterhin ihren festen Platz in der Pankreas- und Gallengangsdiagnostik und gilt diesbezüglich als Goldstandard [52;78]. *Demling und Classen* setzten 1974 die endoskopische Sphinkterotomie (EST) in Deutschland erstmals ein. Damit war ein therapeutisches Eingreifen zusätzlich zur diagnostischen ERCP möglich. Mittels Diathermie-Papillotomen kann dabei die Papilla vateri inzidiert und somit erweitert werden. Sowohl ERCP als auch EST sind heute Standardverfahren in der modernen Gastroenterologie.

Trotz des routinemäßigen Einsatzes beider Verfahren ist die Durchführung nicht ohne Risiko für den Patienten. Gerade die Einflüsse auf das Pankreas bis hin zur akuten Pankreatitis nach ERCP/EST sind für den Endoskopiker von fundamentalem Interesse. Pathophysiologisch wird hierbei das Konzept des Papillenödems oder des Sphinkterspasmus mit resultierender Pankreasganghypertension, „Abpressen“ von Pankreassekret in das interstitielle Gewebe, Proenzymaktivierung und letztlich Autodigestion favorisiert. Dieses Modell der Pankreasschädigung zeigt eindeutige Analogien zur allgemeinen Vorstellung über die Entstehung einer akuten Pankreatitis, die in Kapitel 2.1 ausführlich dargestellt wird. Daher lassen sich Beobachtungen von post-ERCP/EST-Pankreatitiden (bedingt) auch auf eine akute Pankreatitis übertragen. Die ERCP/EST-induzierte Pankreasschädigung bietet dabei einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen Beobachtungsmodellen: Bei ihr ist der Schädigungszeitpunkt eindeutig durch die ERCP/EST festgelegt. Dadurch können laborchemische Veränderungen auch gepoolt von mehreren Patienten zeitlich exakt eingeordnet und interpretiert werden.

Viele Arbeitsgruppen haben sich daher mit der Ätiologie, Pathophysiologie und insbesondere mit der Diagnostik und Prognose der ERCP/EST-induzierten Pankreasschädigung beschäftigt. Spezielles Augenmerk wurde dabei auf die laborchemischen Veränderungen im Rahmen des Entzündungsgeschehens gerichtet und verschiedene Parameter bzgl. ihrer Tauglichkeit zur Identifizierung und Risikostratifizierung einer Pankreasschädigung geprüft [25;29;39;49;62;76;110;111]. Allgemein wurde bisher zur Diagnosefindung auf die Pankreasenzyme zurückgegriffen, wohingegen Entzündungsparameter i.d.R. hinsichtlich ihrer Prognose-tauglichkeit bei einer Pankreatitis geprüft wurden. Große Aufmerksamkeit wurde dabei Parametern wie CRP,  $\alpha$ 1-AT,  $\alpha$ 2-MG, PMN-Elastase, Glukose und den Interleukinen gewidmet. Speziell die Patientengruppe mit Enzymanstiegen ohne definitionsgemäße Pankreatitis wurde allerdings bezüglich ihrer Entzündungsreaktion kaum näher betrachtet. Eine neue Rolle könnte in Zukunft auch die Tumor M2-Pyruvatkinase spielen, die bisher als Tumormarker bekannt ist, aber teilweise auch bei entzündlichen Prozessen überexprimiert wird [19;92].

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen bei einer ERCP/EST-induzierten Pankreasschädigung bearbeitet werden:

- Welche zeitlichen Veränderungen zeigen CRP, SAA,  $\alpha$ 1-AT,  $\alpha$ 2-MG, PMN-Elastase und Leukozyten nach ERCP/EST?
- Welchen diagnostischen Nutzen besitzen sie?
- Zeigt Pyruvatkinase-M2 Veränderungen im Sinne eines neuen Entzündungsmarkers?
- Darf nach ERCP/EST die isolierte Enzymentgleisung ohne Klinik und ohne definitionsgemäße Pankreatitis weiterhin als klinisch irrelevant eingeschätzt werden?

- Welche zeitlichen Veränderungen zeigen Lipase, Amylase und Elastase1 nach ERCP/EST?
- Welchen Nutzen hat eine frühe Enzymmessung zur Beurteilung des weiteren Verlaufs?

Es wurden nach Zustimmung der Gießener Ethikkommission insgesamt 94 ERCP/EST-Patienten prospektiv in eine klinische Studie eingeschlossen, die unter anderem auch doppelblind-randomisiert die potentiell protektive Wirkung von Octreotid prüfte. Für die Fragestellungen dieser Arbeit wurden 71 Patienten ausgewertet.

Die genaue Durchführung dieser Untersuchung, die Ergebnisse und Schlußfolgerungen sind Thema der vorliegenden Dissertation.



## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Akute Pankreatitis

#### Ätiologie:

80 bis 90% der akuten Pankreatitiden beruhen entweder auf einer Gallengangserkrankung oder auf einem chronischen Alkoholabusus, die restlichen 10 bis 20% haben eine Vielzahl anderer Ursachen oder sind idiopathischer Natur.

Bei der primär biliären Genese der akuten Pankreatitis nimmt die common-duct Obstruktion durch einen Gallenstein eine zentrale Rolle ein, wobei die genauen Entstehungsmechanismen von der Abflußbehinderung bis hin zur Pankreatitis noch nicht abschließend geklärt sind. *Opie* [82] entwickelte 1901 die sogenannte „common-channel hypothesis“, nachdem er bei einem an einer akuten Pankreatitis verstorbenen Patienten einen in der Ampulla Vateri eingeklemmten Stein gefunden hatte. Danach soll bei distalem Verschuß des gemeinsamen Ganges ein Übertritt von Galle in das Pankreasgangsystem zur Entzündung führen, bedingt durch die detergenten Eigenschaften der Gallensäuren. In der Übersichtsarbeit von *Steer* [102] beschreibt dieser allerdings drei Argumente, die gegen diese Hypothese sprechen: 1.) Der Pankreassekretionsdruck ist i.d.R. höher als der der Galle, 2.) Die experimentelle Perfusion der Pankreasgänge mit Galle führt nicht zwangsläufig zu einer akuten Pankreatitis und 3.) Der gemeinsame biliopankreatische Gang ist oft nicht lang genug, um einen „common-channel“ hervorzurufen. Hingegen scheint es wahrscheinlicher, daß die direkte Steinobstruktion des Pankreasganges bzw. die periampulläre entzündlich-ödematöse Reaktion und/oder der Sphinkterspasmus nach Steinpassage zu einer Hypertension im Pankreasgangsystem führen. Dadurch kommt es zu einer Störung in der Integrität des Gangsystems mit Folge der Entwicklung einer akuten Pankreatitis. Auf ihre pathophysiologischen Entstehungsmechanismen wird später noch eingegangen. Diese Hypothese wird gestützt durch verschiedene Tierexperimente, bei denen durch Injektion verschiedener Agenzien retrograd in den Pankreasgang unter supraphysiologischen Drücken eine akute Pankreatitis induziert werden konnte [37;102]. Diese Theorie der Pankreasganghypertension durch Obstruktion könnte ebenso den nicht so häufigen anderen Ursachen der Pankreatitis zugrundeliegen, wie z.B. dem periampullären Divertikel, Tumoren oder aber auch der post-ERCP-Pankreatitis.

Alkoholabusus führt ebenfalls häufig zu einer Pankreatitis, oft liegt allerdings schon eine asymptomatische Vorschädigung des Organs vor, und es ist eher von einem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis auszugehen. Die Trennung ist oft schwierig. Als ursächlich für die akute Schädigung werden eine Stimulation der exokrinen Pankreassekretion, eine ethanolbedingte Sphinkterkontraktion mit Abflußbehinderung, eine Störung im Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewicht aber auch die direkte toxische Wirkung des Alkohols angesehen.

Infektionen, medikamententoxische Wirkungen, Lipidstoffwechselstörungen, Traumata sowie postoperative Komplikationen und weitere fakultativ pankreasschädigende Prozesse gehören zu den seltenen Ursachen und sollen hier nicht näher betrachtet werden.

Letztlich müssen 5-10% der akuten Pankreatitiden bei fehlender Ursache als idiopathisch bezeichnet werden.

#### Pathophysiologie:

Die Pathophysiologie der akuten Pankreatitis ist noch ebenso unzureichend verstanden wie es die Ätiologie der Erkrankung ist. Es gibt daher auch hier unterschiedliche Erklärungsansätze.

Verschiedene Beobachtungen und zahlreiche Studien weisen auf autodigestive Prozesse als wichtigsten Schritt auf dem Weg zur akuten Pankreatitis hin und sollen daher näher betrachtet werden.

Bei normaler Pankreasstruktur und -funktion werden die sekretorischen Proteine von Ribosomen im RER produziert und vom Golgiapparat als inaktive Proenzyme in sog. Zymogengranula ins Zytoplasma abgegeben und so gespeichert. Sie gelangen nach Exozytose über das Pankreasgangsystem ins Duodenum und werden erst dort durch duodenale Enterokinasen in ihre aktiven Formen umgewandelt. Trypsinogen wird dabei zu Trypsin und aktiviert infolge der weiteren Zymogene. Darüber hinaus produziert das Pankreas sog. pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI), welcher mit den Proenzymen synthetisiert, transportiert und sezerniert wird und so proteolytische Enzyme inaktivieren kann. Interzelluläre Verbindungen der Gangepithelien verhindern letztlich eine Epitheldehiszenz mit dem möglichen Übertritt von Proenzymen in das Interstitium [35]. Das Pankreasgangsystem ist zusätzlich durch einen Mikrovillirasen und Mukopolysaccharide geschützt. Erst wenn mindestens einer dieser Schutzmechanismen defekt ist, kann es zur Autodigestion kommen.

Bei der Pankreasgangobstruktion z.B. infolge Steinverlegung, aber auch bei ERCP/EST, kann es wie oben beschrieben zur Hypertension im Gangsystem mit Folge der Epitheldehiszenz und Abpressung des Pankreassekretes ins Interstitium kommen. Es entsteht das sogenannte „Speichelödem“, welches sich als ödematöse Pankreatitis klinisch manifestieren und in eine nekrotisierende Form übergehen kann [7].

*Steer* [102] beschrieb 1992 in seiner Übersichtsarbeit die duktale Hypertension ebenfalls als die wichtigste Ursache für die Entstehung einer akuten Pankreatitis. Über einen bisher unbekannten Mechanismus kommt es dabei zur Sekretionshemmung sowie zur Kolokalisation von Zymogengranula und der lysosomalen Hydrolase Cathepsin B in der Azinuszelle in Verbindung mit einer höheren Fragilität der lysosomalen Organellen. Eine Folge wäre die intrazelluläre Aktivierung der Zymogene zu aktiven Proteasen, die zur Azinusschädigung und zum Übergreifen der Entzündung auf das Pankreasparenchym führen. Diese Hypothese wird unterstützt durch *Halangk et al.* in ihrer aktuellen Arbeit aus dem Jahre 2000 [44]. Sie stellten fest, daß nach gezielter Zerstörung des Cathepsin B-Genes bei Mäusen - diese bei experimentell induzierter Pankreatitis 50% geringere Serumenzymanstiege bzw. Azinuszellnekrosen aufwiesen. Der Gehalt an aktiviertem Trypsin im Pankreas lag um mehr als 80% unter dem bei Kontrollmäusen mit normalem Cathepsin-B-Gen.

*Gorelick* [38] sieht zwar auch die Sekretionshemmung als wichtigen Faktor in der Pankreatitisentstehung, stellt aber die Rolle der lysosomalen Enzyme bei der Zymogenaktivierung in Frage. Er weist darauf hin, daß Lysosomen und Zymogengranula bereits im Basalstatus kolokalisiert sind und erst nach der Pankreatitisinduktion ansteigen. Außerdem fand er bei experimenteller Inhibition der lysosomalen Enzyme keine Blockierung der Zymogenkonversion sondern eher eine Zunahme, so daß den Lysosomen sogar u.U. eine inaktivierende Funktion von Proteasen zuzuschreiben ist.

*Klöppel et al.* [60] hingegen zeigten in immunozytochemischen sowie elektronenmikroskopischen Untersuchungen an Gewebeproben von 15 Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis, daß es zunächst zu Fettnekrosen kam und nekrosennahe Azinuszellen zwar stark degranuliert aber nicht zerstört waren. Zentrale Azini erschienen jedoch unverändert. Sie schlossen daraus, daß eine unkontrollierte Enzymfreisetzung aus peripheren Azini in das Interstitium Ausgangspunkt für eine akute Pankreatitis ist und speziell über die Lipase zur autodigestiven Fettnekrose führt.

Letztlich bleibt also weiterhin die Frage offen, ob die Autodigestion Initiator der akuten Pankreatitis oder eine Folgeerscheinung ist, und ob sie im Parenchym oder in den Azini selbst

ihren Ursprung nimmt. Ungeklärt ist bisher auch, warum nicht jede ödematöse Pankreatitis in eine nekrotisierende übergeht. Spielt das labile Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewicht eine entscheidende Rolle, oder gibt es bei beiden Formen doch unterschiedliche pathophysiologische Entstehungsmechanismen?

Folgen und Komplikationen der akuten Pankreatitis können schließlich Nekrosen, Pseudozysten und Pankreasabszesse sowie auch extrapankreatische Manifestationen sein (Hypovolämie, -tonie, -kalzämie, Lungen-, Niereninsuffizienz etc.).

## 2.2 Post-ERCP/EST-Pankreatitis

### 2.2.1 Allgemeine Komplikationen nach ERCP/EST

Die ERCP gehört seit Jahren zu den Routineverfahren in der Gastroenterologie. Dennoch kommt es immer wieder zu Komplikationen, über die allerdings keine größeren prospektiven Daten vorliegen. *Bilbao et al.* [9] beschrieben retrospektiv an einem Kollektiv von 8681 Patienten folgende Komplikationshäufigkeiten:

Komplikation	prozentuale Häufigkeit
Pankreatitis	1,0%
Cholangitis	0,8%
Pankreasabszeß	0,3%
Medikamentennebenwirkungen	0,6%
Perforation	0,2%
Mortalität	0,2%

**Tabelle 1:ERCP-Komplikationen**

Für die EST finden wir bei *Freeman et al.* [33] eine größere prospektive Erhebung. In dieser Kohortenstudie stellten sich folgende Komplikationen bei 2347 EST-Patienten dar:

Komplikation	Prozentuale Häufigkeit
Pankreatitis	5,4%
Blutung	2,0%
Infektion	1,5%
Perforation	0,3%
Mortalität	2,3%

**Tabelle 2: EST-Komplikationen**

### 2.2.2 Definition der post-ERCP/EST-Pankreatitis

Es gibt bisher keine allgemein anerkannte und verbindliche Definition für eine post-ERCP/EST-Pankreatitis. Grund ist mitunter, daß die morphologischen Veränderungen bisher nicht exakt einem entsprechenden Enzymanstieg zuzuordnen sind. So werden z.T. schon allein Enzymentgleisungen über den 3-fachen oberen Normwert (ONW) als Pankreatitis gewertet. Andere Autoren beziehen dagegen noch die klinische Beschwerdesymptomatik und bildgebende Verfahren wie die Sonographie oder das CT in den Entscheidungsprozeß mit ein.

Tabelle 3 gibt zunächst einmal wichtige Studien und deren Definition der post-ERCP/EST-Pankreatitis wieder:

<b>Sherman et al. [98]</b>	Amylase o. Lipase >4fache Norm+Abdominalschmerz über 24h
<b>Sternlieb et al. [103]</b>	Amylase o. Lipase >Norm+Abdominalschmerz über 24h
<b>Binmöller et al. [11]</b>	Amylase >3fache Norm+nicht näher bezeichnete Klinik
<b>Arcidiacono et al. [3]</b>	Amylase >3fache Norm+Abdominalschmerz
<b>Testoni et al. [107;108]</b>	Amylase >5fache Norm+Leukozytose+Abdominalschmerz $\geq$ 48h
<b>Freeman et al. [33]</b>	Amylase o. Lipase >2fache Norm+Abdominalschmerz
<b>Gottlieb et al. [39]</b>	Amylase >3fache Norm+Abdominalschmerz über 24h
<b>Bordas et al. [12]</b>	Amylase>200 und Lipase>600 und Abdominalschmerz über 18h
<b>Arvanitidis et al. [5]</b>	Amylase >Norm+Abdominalschmerz

**Tabelle 3: Definitionen der post ERCP/EST-Pankreatitis**

Auf einer Consensuskonferenz 1990 in Durham einigte man sich auf folgende Definition der post-ERCP-Pankreatitis: Amylaseanstieg >3-fache ONW in Verbindung mit Abdominalschmerz über einen Zeitraum von mindestens 24h nach ERCP/EST [26]. Das Ziel war es, eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu erreichen.

Bei Durchsicht der Literatur finden sich eine Reihe von Studien zur akuten Pankreatitis bei denen Amylase und Lipase bzgl. ihrer Spezifität und Sensitivität verglichen wurden. *Ventrucci et al.* [117] beschrieben bei der Erkennung eines Pankreasschadens eine höhere Spezifität für Lipase sowie eine höhere Sensitivität im späteren Verlauf der Erkrankung. *Gumaste et al.* [43] untersuchten Patienten mit Abdominalschmerzen in der Notaufnahme auf Lipase- und Amylaseerhöhungen im Serum. Die Sensitivität von Lipase über dem 3-fachen ONW zur Diagnose einer akuten Pankreatitis lag bei 100%, die Spezifität bei 99%. Die Amylase hingegen zeigte eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 99%. Zu beachten ist, daß der Meßbeginn immer der Aufnahmetag der Patienten war, der Beginn der Symptomatik bei den meisten Patienten aber bereits einen Tag oder länger zurück lag.

Bezogen auf reine post ERCP Verläufe beschreiben *Tulassay et al.* [111], daß in der Gruppe von 35 beobachteten Patienten Lipase im Vergleich zur Amylase früher und stärker ansteigt. *Doppl et al.* [29] untersuchten Enzymverläufe von 46 Patienten nach ERCP/EST und beobachteten ebenfalls eine höhere Sensitivität der Lipase bei Anstiegen über den ONW gegenüber Amylase und Elastase 1 bei der Erkennung der Patienten mit einer Pankreasschädigung zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten. Die Sensitivität bzw Spezifität der Lipase zur Vorhersage des Fortbestehens einer Enzymentgleisung oder Entwicklung einer Pankreatitis lag zum Zeitpunkt 2 Stunden nach der Untersuchung bei 88,9% bzw. 89,5%. *Gottlieb et al.* [39] beschrieben eine Sensitivität von 92% eine Spezifität von 55% für eine Lipase >1000U/l zum Zeitpunkt 2h. Der cut-off wurde so gewählt, daß der negative Vorhersagewert maximiert wurde.

In unserer Datenanalyse haben wir aufgrund der besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien die oben bereits erwähnte Pankreatitisdefinition nach dem Consensuspapier von Durham auf unsere Patienten angewandt [26]. Bei der differenzierteren Betrachtung der Patienten, die lediglich einen Enzymanstieg aufwiesen ohne aber der obigen Pankreatitisdefinition zu genügen, wählten wir allerdings die Lipase als das Indikatorenzym. Dies erfolgte aufgrund der in o.g. Studien beschriebenen höheren Sensitivität der Lipase gegenüber der Amylase hinsichtlich eines anhaltenden oder späteren Enzymanstieges.

### 2.2.3 Inzidenz der post-ERCP/EST-Pankreatitis

Zur Inzidenz der post-ERCP/EST-Pankreatitis finden sich in der Literatur zahlreiche Quellen mit unterschiedlichsten Prozentangaben zwischen 0-39,5% [97]. Eine Ursache für die breite Streuung der Ergebnisse liegt sicher in der oben schon abgehandelten Tatsache, daß es bisher keine allgemein anerkannte und verbindliche Definition für die post-ERCP/EST-Pankreatitis gibt [106]. Darüber hinaus sind auch individuelle Unterschiede in der Erfahrung der einzelnen Untersucher nicht zu unterschätzen, die für die Inzidenz einer post-ERCP/EST-Pankreatitis mitverantwortlich sind. Solche untersuchergebundenen Faktoren werden noch später beleuchtet. Letztlich spielt die differierende Art der Datengewinnung (retrospektiv-prospektiv) eine wichtige Rolle. So liegen die Inzidenzen in prospektiven Studien in der Regel höher als in retrospektiven Analysen. Bezüglich eines isolierten Enzymanstieges ohne Vorliegen einer Pankreatitis schwanken die Angaben zwischen 40% und 70% [47;80].

Die folgenden Tabellen geben getrennt nach retrospektiven und prospektiven Studien eine Übersicht über die in der Literatur seit 1980 beschriebenen Pankreatitisinzidenzen:

	Erscheinungsjahr	Patientenzahl	Pankreatitisinzidenz n (%)
<b>retrospektive Studien</b>			
• Hamilton et al. [46]	1983	1118	15 (1,3)
• Roszler & Campbell [90]	1985	140	18 (12,9)
• Reiertsen et al. [88]	1987	1950	8 (0,4)
• Halme et al. [45]	1999	590	9 (1,5)
<b>Summe</b>		3798	50 (1,3)
<b>prospektive Studien</b>			
• Brandes et al. [14]	1981	118	3 (2,5)
• LaFerla et al. [62]	1986	71	4 (5,6)
• Gottlieb et al. [39]	1996	104	6 (5,8)
• Oezcueruemez et al. [79]	1998	35	2 (5,7)
<b>Summe</b>		328	15 (4,6)

**Tabelle 4: Inzidenz der post-ERCP-Pankreatitis**

	Erscheinungsjahr	Patientenzahl	Pankreatitisinzidenz n (%)
<b>retrospektive Studien</b>			
• Seifert et al. [95]	1982	8585	105 (1,2)
• Tedesco et al. [105]	1984	5790	122 (2,1)
• Varia et al. [114]	1989	1000	9 (0,9)
• Bernardi et al. [8]	1995	887	38 (4,3)
• Halme et al. [45]	1999	223	9 (3,9)
<b>Summe</b>		16485	283 (1,7)
<b>Prospektive Studien</b>			
• Sherman et al. [98]	1991	423	17 (4,0)
• Chen et al. [20]	1994	210	11 (5,2)
• Gottlieb et al. [39]	1996	112	17 (15,2)
• Freeman et al. [33]	1996	2347	127 (5,4)
• Oezcueruemez et al. [79]	1998	59	10 (16,9)
<b>Summe</b>		3151	182 (5,8)

**Tabelle 5: Inzidenz der post-EST-Pankreatitis**

## 2.2.4 Pathophysiologisches Konzept der post-ERCP/EST-Pankreatitis

*Sherman et al.* [97] stellten in ihrer Übersichtsarbeit von 1991 eine ganze Reihe von Faktoren zusammen, die einen Einfluß auf die Entstehung einer Pankreasschädigung nach ERCP/EST haben können. Sie sollen hier zusammengefaßt und ergänzt dargestellt werden:

### - Mechanische Faktoren

Studien konnten belegen, daß bei einem Intubationstrauma der Papille ein Papillenödem oder ein Sphinkterspasmus entsteht, welches/ welcher über eine Abflußbehinderung zur Pankreasschädigung führen kann [91]. *Bub et al.* [16] zeigten, daß die Papillentraumatisierung zur Alteration des Pankreasgangepithels führt. Ein erhöhter Injektionsdruck und hohes Kontrastmittelvolumen kommen als weitere mechanisch schädigende Faktoren hinzu [81;111].

### - Chemische Faktoren

*Bub et al.* [16] zeigten im Tierexperiment, daß auch Kontrastmittel bereits eine epithelschädigende Wirkung aufweisen. Sie steigt mit dem Grad der Parenchymdarstellung und Azinarisation. Eine Überlegenheit in der Verträglichkeit der niederosmolaren Kontrastmittel gegenüber den hochosmolaren konnte nicht in allen Studien nachgewiesen werden und bleibt weiter umstritten.

### - Enzymatische Faktoren

Tierexperimentell konnte durch retrograde Injektion aktivierter Pankreasenzyme (Trypsin, Phospholipase A etc.) eine akute Pankreatitis ausgelöst werden [101]. Theoretisch wäre eine „Einschleppung“ kleinerer Mengen von aktivierten Enzymen aus dem Duodenum über die ERCP-Sonde in das Pankreasgangsystem denkbar. Diese könnten dann in einer Art Kettenreaktion zur weiteren Enzymaktivierung und Entstehung einer Pankreatitis führen.

### - Mikrobiologische Faktoren

Der Einfluß von Erregern auf die Entstehung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis bleibt zweifelhaft. Studien zur Antibiotikaprophylaxe bei ERCP blieben erfolglos [14;24].

### - Thermische Faktoren

*Sivak* [99] zeigte, daß der Elektrokauter bei EST zu einem Papillenödem führt. Dies birgt über einen Sekretstau ebenfalls das Risiko einer akuten Pankreatitis.

Hinzu kommen noch folgende patientengebundene prädisponierende Faktoren, die ebenfalls *Sherman und Lehman* [96] in einer weiteren Arbeit beschrieben:

- EST bei normalen, nicht erweiterten Gallengangsdiametern
- frühere Pankreatitis nach ERCP
- kürzlich durchgemachte oder momentan bestehende Pankreatitis
- Erkrankungen oder anatomische Varianten des Sphinkter Oddi (z.B.Sphinkterfibrose)
- Pankreaspseudozyste
- Pankreasgangstrikturen
- bekannte Kontrastmittelallergie

*Klör, Doppl und Weber* [122] fanden als weitere Risikofaktoren zusätzlich

- ein Lebensalter < 60 Jahre und
- eine chronische Pankreatitis Grad I und II nach der Cambridge-Klassifikation.

Berücksichtigt man all diese Faktoren, so hat man eine Erklärung für die Entstehung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis, wie bereits in Kapitel 2.1 diskutiert. Dabei scheint die Pankreasganghypertension eine entscheidende Rolle zu spielen. Durch die Manipulation an der Papilla Vateri kommt es zum Papillenödem oder zum Sphinkterspasmus. Begünstigt durch die gleichzeitige Kontrastmittelinjektion entsteht ein Sekretstau mit konsekutiver Druckerhöhung im Gangsystem. Folge ist ein „Abpressen“ von Pankreassaft durch die Gangepithelien in das interstitielle Gewebe mit anschließender Aktivierung der Proenzyme und letztlich Autodigestion.

Durch die bestehenden Analogien lassen sich Beobachtungen an post-ERCP/EST-Patienten auch auf eine allgemeine akute Pankreatitis übertragen. Die ERCP/EST-Pankreatitis bildet ein gutes Modell, um laborchemische Veränderungen nach einer Pankreasschädigung zu untersuchen, insbesondere weil bei einer ERCP/EST der Schädigungszeitpunkt exakt feststeht und somit keine zeitlichen Verzerrungen bei der Analyse verschiedener Verläufe auftreten können.

Allerdings blieb bisher die Patientengruppe, die lediglich einen flüchtigen Enzymanstieg zeigte, meist unbeachtet bzw. wurde als klinisch unbedeutsam eingestuft. In wieweit nicht auch schon bei diesen Patienten eine beginnende Pankreasschädigung vorliegt, ist kaum genauer untersucht worden. Diesbezüglich fand *Kivisaari et al.* [59] im Tierexperiment kleine Foci einer histologischen Pankreatitis bei Hyperamylasämien nach ERCP ohne das klinische Bild einer Pankreatitis vorzufinden. *Tulassay et al.* [112] stellte bei einer Großzahl von ERCP-Patienten fest, daß eine Hyperamylasämie mit einer verschlechterten Glukosetoleranz vergesellschaftet war. Diese gestörte Glukosetoleranz war assoziiert mit einer gesteigerten Ausschüttung von Insulin und Glukagon, aber mit einem abfallenden Insulin/ Glukagon-Verhältnis. Es wurde vermutet, daß die vermehrte Glukagonausschüttung durch mechanische oder osmotische Schädigung der  $\alpha$ -Zellen bedingt sei und somit zur Glukoseintoleranz führt. Diese Untersuchungen lassen vermuten, daß jede ERCP mit einer leichten Pankreasschädigung einhergeht.

Mögliche wertvolle Hinweise könnte hier die Analyse der Entzündungsparameterverläufe geben. Studien, die sich mit der Wertigkeit von Parametern wie CRP, SAA, PMN-Elastase, Leukozyten sowie  $\alpha$ 1-Antitrypsin und  $\alpha$ 2-Makroglobulin bei akuter Pankreatitis und ERCP/EST befaßten, sollen im folgenden Abschnitt dargestellt werden.

## 2.3 Wertigkeit von Pankreasenzymen und Entzündungsparametern für die akute Pankreatitis

Infolge sollen der besseren Übersicht halber die Studien zu Enzymverläufen und zu Entzündungsparametern bei akuter Pankreatitis getrennt voneinander und aufgeteilt nach ihrer Wertigkeit für die Diagnose- und Prognosefindung dargestellt werden.

Die isolierte Beschreibung und Bewertung jedes einzelnen in dieser Arbeit bestimmten Parameters findet sich in Kapitel 3.5.

### 2.3.1 Pankreasenzyme: Diagnose einer akuten Pankreatitis

*Gumaste et al.* [43] analysierten bei 95 Patienten mit Abdominalschmerz ohne akute Pankreatitis und 75 Patienten mit akuter Pankreatitis die diagnostische Aussagekraft von Amylase und Lipase. Bei einem Enzymanstieg  $> 3$ -facher ONW fand er dabei eine Überlegenheit der Lipase (Sensitivität 100%/Spezifität 99%) gegenüber der Amylase (Sensitivität 72%/Spezifität 99%). Die Diagnose der akuten Pankreatitis wurde über die Klinik und bildgebende Verfahren gestellt.

In einer retrospektiven Betrachtung von 52 Patienten mit akuter Pankreatitis gegenüber einer Kontrollgruppe von 57 Patienten ermittelte *Orebaugh* [83] für die Lipase eine Sensitivität von 95% gegenüber 79% bei der Amylase. Außerdem war die Amylase wesentlich rascher rückläufig und meist nach einem Tag bereits nicht mehr verwertbar.

*Lott* [68] beschrieb dagegen einen parallelen zeitlichen Verlauf von Amylase und Lipase. Liegt nur ein Parameter außerhalb der Norm, so käme eher eine andere Ursache als die akute Pankreatitis in Betracht. Die beste diagnostische Effizienz gibt er wie folgt an: Amylase = 300U/l (Norm bis 140), Lipase = 1000 U/l (Norm bis 200).

Bei 27 Patienten mit einer akuten Pankreatitis (Def.: Klinik und 2-fache Norm von mindestens 2 Enzymen aus Lipase, Amylase oder Trypsin; 19x ödematös, 8x nekrotisierend CT-gesichert) gegenüber 36 Kontrollpatienten fanden *Malfertheiner et al.* [69] eine 100%ige Sensitivität für Lipase, Elastase1 und Trypsin gegenüber 84% bei der Amylase. Elastase1 blieb länger erhöht als die übrigen Enzyme, konnte aber ebenso wenig wie die anderen Parameter zwischen ödematöser und nekrotisierender Form differenzieren.

*Ventrucci et al.* [118] zeigten in einer Untersuchung an 21 Patienten mit akuter Pankreatitis (Def.: Klinik und Amylaseerhöhung), daß Amylase, Lipase und Trypsinogen bis zum 5. Tag stark abfallen, wohingegen Elastase1 auch am 8.Tag noch bei allen Patienten erhöht war. Dies sei durch die längere HWZ der Elastase1 gegenüber Amylase und Lipase zu erklären, was auch *Malfertheiner et al.* [70] bestätigten. Einen Zusammenhang zwischen Höhe des Enzymanstieges und dem Schweregrad der akuten Pankreatitis fand *Ventrucci* nicht.

*Malfertheiner et al.* [72] stellten in ihrer Übersichtsarbeit Enzymanstiege und die entsprechende Klinik an erste Stelle bei der Diagnose der akuten Pankreatitis. Sie geben Lipase und Amylase als die am besten geeigneten Enzyme an. Amylase schreiben sie dabei allerdings eine geringere Spezifität zu und weisen auf den relativ schnellen Rückgang dieses Enzymanstieges hin. Bei schon länger bestehendem Pankreatitisverdacht spielt Elastase1 eine wichtige Rolle, da sie bei Verwendung eines RIA auch nach 48h noch gut verwertbar ist. Neuere ELISA lassen die Elastase parallel zu Lipase und Amylase abfallen.



In seinem Artikel von 1997 bezieht sich *Banks* [6] auf das internationale Symposium in Atlanta, 1992. Dabei wird die akute Pankreatitis definiert über einen Lipase- und/oder Amylaseanstieg über die dreifache Norm in Verbindung mit über mehrere Stunden anhaltenden Abdominalschmerzen. Er schreibt der Lipase dabei eine höhere Spezifität zu als der Amylase.

Bei der Beschreibung verschiedener diagnostischer Tests zur akuten Pankreatitis zeigte *Gumaste* [42] für die Amylase eine Sensitivität von 81-85% auf, wenn das CT als Goldstandard herangezogen wird. Ansonsten liegt sie noch höher. Nachteilig sind der frühe Abfall und der nur geringe Anstieg bei der Alkohol-induzierten akuten Pankreatitis. Lipase besitzt danach eine Sensitivität von 85-100% und zeigt einen langsameren zeitlichen Abfall als die Amylase und ist auch bei Pankreatitiden ohne eindeutigen Amylaseanstieg erhöht. Elastase1 spielt eine Schlüsselrolle bei vaskulären Komplikationen der akuten Pankreatitis und hat den Vorteil, auch nach längerer Zeit (beschrieben bis zu 10 Tage) noch erhöht zu sein. Erst dann zeigt die Elastase1 einen Vorteil gegenüber Lipase und Amylase.

*Ventrucci* [116] favorisierte in seiner Übersichtsarbeit von 1993 die Nutzung des 'best cutoff' anstatt des ONW zur besseren Trennung zwischen Abdominalschmerz und tatsächlicher akuter Pankreatitis. Lipase besitzt nach seiner Meinung den größten diagnostischen Wert, wobei Elastase1 zeitlich am längsten erhöht bleibt. Eine Kombination verschiedener Parameter erhöht die Sensitivität/Spezifität nicht signifikant.

Bereits 1989 berichteten *Ventrucci et al.* [117] von einer Untersuchung an insgesamt 211 Patienten mit einer Pankreaserkrankung bzw. Abdominalschmerz, bei der Lipase und Elastase1 eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 95% hatten. Elastase1 hatte dabei die höchsten relativen Werte und blieb auch am längsten erhöht.

In ihrer Arbeit von 1995 kritisierten *Clavé et al.* [21], daß Quantifizierungen hinsichtlich des Nutzens einzelner Parameter durch Begriffe wie Sensitivität, Spezifität und Effizienz bei einem einzelnen enzymatischen cut-off unzureichend sind, solange keine eindeutigen diagnostischen Kriterien für die akute Pankreatitis definiert sind. Analysen mit receiver operating characteristics (ROC) hingegen würden einen accuracy index ergeben, der unabhängig ist von diagnostischen Kriterien und der Prävalenz der akuten Pankreatitis. In ihrer Studie an 384 Patienten mit akuter Pankreatitis (Def.: Klinik und entsprechende Sono-/CT- oder Laparatomiebefunde) zeigten sich für Amylase, iso-Amylase, Urin-Amylase und Lipase eine gute diagnostische accuracy ( $>0,975$ ) und eine diagnostische Effizienz  $> 95\%$ . *Clavé* resumierte, daß bei Wahl eines geeigneten cut-off-Wertes durch die ROC-Analyse der diagnostische Nutzen von Amylase, iso-Amylase, Urin-Amylase und Lipase bei allen sehr gut und ebenbürtig ist.

Es bleibt letztlich zu bedenken, daß allen soeben genannten Studien folgender Nachteil gemeinsam ist: Sie liegen mit ihrer ersten Laborbestimmung zeitlich je nach Studiendesign bis zu 5 Tagen hinter den ersten aufgetretenen Symptomen, die den Verdacht einer akuten Pankreatitis nahelegen. Somit muß es bei der gepoolten Analyse der einzelnen Verläufe zu Unschärfen kommen, die nicht zu unterschätzen sind und die statistischen Ergebnisse angreifbar machen.

Demgegenüber erlauben Beobachtungen an ERCP-Patienten die genaue zeitliche Synchronisation der einzelnen Verläufe, bedingt durch den fixen Schädigungszeitpunkt in Form des Untersuchungsbeginns.

*Gottlieb et al.* [39] studierten 231 ERCP-Patienten in einer prospektiven Studie mit dem Ziel, geeignete cut-off-Werte für Lipase und Amylase zu finden, die eine möglichst hohe negative Prädiktion (NP) bzgl. einer post-ERCP-Pankreatitis besitzen. Sie fanden in Abhängigkeit von den Normwerten für Lipase (40-240 U/l) und Amylase (25-115 U/l) cut-offs von 1000 bzw. 276 U/l mit einem NPW von 98% respektive 97% bei einer Messung 2h nach ERCP. Eine Kombination aus beiden cut-offs brachte keinen größeren diagnostischen Nutzen. Schmerzen hingegen stellten sich nicht als guter Indikator einer post-ERCP-Pankreatitis heraus. Letztlich sieht *Gottlieb* Amylase und Lipase als gleichwertige Diagnostika an, wenn man den geeigneten cut-off wählt.

*LaFerla et al.* [62] bestimmten bei 90 ERCP-Patienten die Amylase kurz vor und nach der Untersuchung sowie nach 4h. Die Inzidenz der Hyperamylasämie war höher bei Darstellung des Pankreasganges als bei alleiniger Visualisierung des Gallenganges. Die Inzidenz der akuten Pankreatitis stieg dabei signifikant bei zusätzlich durchgeführter Papillotomie. Der Amylaseanstieg zeigte sich früher und signifikant höher bei Patienten mit einer post-ERCP-Pankreatitis.

*Tulassay et al.* [111] beschrieben an 35 Patienten nach ERCP ein Amylasemaximum nach 90-120 min. Lipase hingegen war bereits nach 10 min stark erhöht und zeigte ein Maximum nach 90 min, so daß sie die Lipase als das sensitivere Enzym einstufen.

In einer Untersuchung von 46 post-ERCP-Verläufen an unserer Klinik fanden *Doppl et al.* [29] folgende Ergebnisse: Lipase zeigte bereits nach 5 min einen Anstieg mit größter Steigung nach 40 min und einem Maximum bei 4-6h. Amylase stieg, zeitlich verspätet und mit geringerer Steigung, gegenüber der Lipase an. Elastase blieb bis zu 40 Minuten unverändert und stieg im weiteren Verlauf parallel zur Amylase. Die weitere Auswertung ergab für die Lipase nach 2h die höchste Sensitivität (89%) und Spezifität (90%) für eine Pankreasschädigung im Sinne einer Enzymerhöhung im weiteren Verlauf. Amylase war erst nach 4-24h ähnlich sensitiv. Schmerzen waren mit einer allerdings nicht signifikant häufigeren und stärkeren Lipaseerhöhung verbunden. *Doppl* wies darauf hin, daß alle Lipaseverläufe in Betracht gezogen werden sollten, um eine post-ERCP-Pankreasschädigung hinreichend zu beschreiben, auch wenn die Erhöhung nur gering ausfällt und keiner gängigen Pankreatitisdefinition genügt.

*Hardt et al.* [49] beschreiben anhand von 212 ERCP/EST-Patienten parallele zeitliche Verläufe von Lipase, Amylase und Elastase1. In Abhängigkeit vom gewählten cut-off ergaben sich folgende Sensitivitäten/ Spezifitäten für eine relevante Pankreasschädigung: Lipase 80-100%/ 31-72%; Amylase 70-90%/ 44-89%; Elastase1 60-90%/ 65-81%. Elastase1 bietet ihrer Ansicht nach also auch zu späteren Zeitpunkten keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen bezüglich einer Pankreasschädigung. Entscheidend für das frühe Abfallen der Elastase1 ist der hier verwandte ELISA, der lediglich das relevante freie und somit aktive Enzym mißt. Ältere oben zitierte Arbeiten verwendeten hingegen einen RIA, der auch an Antiproteasen gebundene Elastase1 mißt, die wesentlich länger im Blut nachweisbar ist.

### 2.3.2 Pankreasenzyme: Prognose einer akuten Pankreatitis

*Lankisch et al.* [64] untersuchten die Amylase-, Lipase- und CRP-Verläufe bei 115 Patienten mit akuter Pankreatitis. Sie berichteten, daß Serumenzymwerte bei Aufnahme oberhalb des 3fachen ONW in Verbindung mit CRP-Werten oberhalb des 10fachen ONW im Verlauf schwere morphologische Pankreasveränderungen signifikant anzeigten, und daß bei Alkoholikern CRP > 10facher ONW mit Amylase > 3facher ONW eine nekrotisierende Verlaufsform signifikant voraussagten.

Verschiedene bereits unter 2.3.1 zitierte Studien und Übersichtsarbeiten fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen den Enzymverläufen und der Schwere der akuten Pankreatitis (ödematöse ⇔ nekrotisierende Pankreatitis). Es konnte also kein prognostischer Nutzen der Lipase, Amylase oder Elastase1 gefunden werden [6;42;51;69;116;117;118].

### 2.3.3 Entzündungsparameter: Diagnose einer akuten Pankreatitis

Sowohl *Hörl et al.* [54] im Tierexperiment als auch *Lasson et al.* [66] bei 27 Patienten fanden erniedrigte a2-Makroglobulin-Werte beim Vorliegen einer akuten Pankreatitis, wobei die Werte reziprok zum Schweregrad abnahmen.

In einer prospektiven Studie an 27 Patienten mit einer akuten Pankreatitis beobachteten *Banks et al.* [6], daß a2-Makroglobulin nicht generell bei akuter Pankreatitis abfällt sondern nur bei schwereren Verläufen. CRP und a1-Antitrypsin hingegen waren generell erhöht, korrelierten aber auch mit dem Schweregrad. *Banks* sprach dem a2-Makroglobulin keine übergeordnete Rolle bei der Pathogenese der akuten Pankreatitis zu.

*Conn et al.* [25] untersuchten 25 Patienten nach ERCP/EST und zeigten, daß a2-Makroglobulin signifikant bei allen Patienten abnahm und a1-Antitrypsin hingegen anstieg. Patienten die eine post-ERCP-Pankreatitis entwickelten, hatten vorher bereits erniedrigte a2-Makroglobulin-Spiegel, so daß dies eventuell prädisponierend für eine post-ERCP-Pankreatitis sein könnte.

Auch *Kiviniemi et al.* [58] studierten 42 post-ERCP/EST-Verläufe und stellten fest, daß sich das CRP bei unkomplizierten Fällen nicht richtungsweisend veränderte und erst bei Auftreten einer post-ERCP/EST-Pankreatitis deutlich anstieg. Der Anstieg erfolgte allerdings im Mittel erst nach 48h.

Letztlich befassen sich annähernd alle Studien über Entzündungsmarker weniger mit der Diagnosestellung einer akuten Pankreatitis, als vielmehr mit dem prognostischen Nutzen der einzelnen Parameter.

### 2.3.4 Entzündungsparameter: Prognose einer akuten Pankreatitis

*Gross et al.* [41] untersuchten Entzündungsparameter bei 75 Patienten mit akuter Pankreatitis hinsichtlich ihrer Trennschärfe zwischen milden und schweren/fatalen Verläufen. Die Einteilung erfolgte dabei nach der Anzahl an Komplikationen. Es ergaben sich die folgenden PPW und PNW nach Festlegung von best-cutoff Werten mittels ROC-Kurvenanalyse: PMN-Elastase 82%/81%, CRP 73%/73%, a1-AT 59%/50% und a2-MG 82%/67%. PMN-Elastase

zeigte dabei das früheste Maximum bereits nach einem Tag gefolgt von CRP (2.Tag), a1-AT (4.) und a2-MG (5.). a2-MG zeigte als einziger Marker bei den milden Verlaufsformen keine Änderung.

In mehreren prospektiven Untersuchungen an Patienten mit akuter Pankreatitis fanden *Schölmerich et al.* [93] zusammenfassend folgende Ergebnisse: Verglichen mit einem von ihm entwickelten klinischen Score (PPW 80%/ NPW 80%) zur Trennung zwischen schweren und milden Verläufen am 1.Tag ergaben sich nur für PMN-Elastase (86%/79%) und Interleukin 6 (91%/82%) bessere positiv- und negativ-prädiktive Werte. Das schlechtere Abschneiden von CRP (73%/73%) am 1. Tag wurde auf seinen bekannt verzögerten Anstieg zurückgeführt. a1-AT (59%/50%) und a2-MG (82%/67%) zeigten keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Letztlich sieht *Schölmerich* wegen seiner leichten Bestimmbarkeit trotzdem CRP zusammen mit der PMN-Elastase als geeigneten Parameter zur Prognosefindung in Verbindung mit der klinischen Untersuchung. Schon *Puolakkainen et al.* [87] favorisierten in ihrer Arbeit 1987 das CRP als einfach zu bestimmenden Parameter bei der Schweregradeinstufung einer akuten Pankreatitis.

*Pezzilli et al.* [86] zeigten darüber hinaus in einer Studie an 38 Patienten mit akuter Pankreatitis, daß die Interleukine 6 und 8 dem CRP in den ersten 24h ebenfalls prognostisch überlegen sind, im weiteren zeitlichen Verlauf allerdings das CRP zum „Goldstandard“ wird. Dies bestätigten auch *Heath et al.* [51].

*Büchler et al.* [17] bestimmten nach Festlegung bestimmter Grenzwerte für eine nekrotisierende Verlaufsform bei 45 Patienten mit akuter Pankreatitis die Treffsicherheit von CRP mit 95%, a2-MG 85%, a1-AT 77%, C4 79% und C3 74%. CRP und a2-MG stellen somit nach *Büchler* eine gute Alternative zum CT (Treffsicherheit 90%) beim staging einer akuten Pankreatitis dar. 1993 unterstrich *Malertheiner* darüber hinaus in einer Übersichtsarbeit zusammen mit *Domínguez-Munoz* [71] den hohen und vor allen Dingen frühzeitigen Nutzen der PMN-Elastase bei der Prognoseabschätzung.

Gestützt wurde die letzte Aussage unter anderem durch eine multizentrische Studie von *Domínguez-Munoz et al.* [27] an 182 Patienten mit akuter Pankreatitis. Nach Ermittlung von best-cut-off-Werten mittels ROC-Kurvenanalyse zeigte dort die PMN-Elastase die besten Ergebnisse für Sensitivität (92%), Spezifität (94%), PPW (79%) und NPW (98%) bzgl. der Trennung zwischen milder und schwerer Pankreatitis, und das bereits direkt bei Aufnahme. Im weiteren zeitlichen Verlauf verbesserten sich die Angaben sogar noch. CRP zeigte erst nach 48-72h ähnlich akzeptable Werte wie der angewendete Ranson-score, blieb aber hinter der PMN-Elastase zurück. a1-AT und a2-MG schnitten noch etwas schlechter ab.

*Lasson et al.* [65] teilten 55 Patienten mit akuter Pankreatitis in 4 Gruppen ein (keine, lokale, minor und major Komplikationen). CRP-Werte über 75mg/l ab dem 6. Tag waren immer prädiktiver Hinweis auf eine Komplikation, gingen dieser 2-3 Tage voraus, konnten aber nicht auf die Art der Komplikation schließen lassen (lokal, minor oder major). a1-AT und Leukozyten hingegen hatten keinen prädiktiven Wert hinsichtlich einer Komplikation.

An einem Kollektiv von 80 Pankreatitispatienten stellten *Viedma et al.* [119] fest, daß nach Festlegung von geeigneten cut-off Werten die Kombination aus PMN-Elastase vom 1.Tag und CRP vom 2. Tag mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 95% am besten geeignet ist, eine schwere Pankreatitis früh vorherzusagen. a1-AT sowie a2-MG zeigten keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen. Die Maxima fanden sich für die PMN-Elastase am 1.-2.Tag, für CRP und für a1-AT am 2.-4.Tag. Für a2-MG lag das Minimum am 5.Tag.

Bei seinem Vergleich eines manuellen gegen einen automatischen ELISA zur PMN-Elastasemessung fanden *Liras et al.* [67] für die PMN bei einem durch ROC-Analyse festgelegten cut-off von 250µg/l folgende Differenzierungsmerkmale bzgl. eines schweren und leichten Pankreatitisverlaufes: Sensitivität 90%, Spezifität 100%, PPW 100%, NPW 10-14% bei einer Effizienz von 95% nach 24h, sodaß er die PMN-Elastase als sehr guten frühen prognostischen Marker ansieht.

*Uhl et al.* [113] zeigten in ihrer Untersuchung von 52 akuten Pankreatitiden, daß zur Erkennung einer nekrotisierenden Form die PMN-Elastase mit einer accuracy rate von 84% dem CRP (86%) und dem CT (85%) ebenbürtig ist und durch seinen frühen Anstieg vorteilhaft erscheint. Diese Einschätzung vertraten ebenfalls *Gross et al.* [40], *Ventrucci* [116] und *Gumaste* [42] in ihren Übersichtsarbeiten.

## 2.4 Tumor M2-Pyruvatkinase

Tumor M2-Pyruvatkinase (Tu M2-PK) ist ein Isoenzym der Pyruvatkinase und wird in verschiedenen Tumoren und proliferierenden Zellen überexprimiert [31;115]. Bereits *Warburg* [121] beschrieb 1926, daß Tumoren auch in Gegenwart von Sauerstoff vermehrt Laktat bilden. Dieser Vorgang wird allgemein als aerobe Glykolyse bezeichnet. Normale Zellen dagegen verwenden diesen uneffizienten Weg der Energiegewinnung nur bei Sauerstoffmangel, wenn durch vermehrt anfallendes AMP die Phosphofruktokinase aktiviert und der Glykolyse-Umsatz gesteigert wird (sog. Pasteureffekt) [61]. Bei Tumorzellen liegen die Hauptaufgaben der erhöhten aeroben Glykolyse allerdings in der Bereitstellung von Ausgangsmaterialien für die Zellbausteinsynthese und in der Möglichkeit, Wasserstoff, der bei Stoffwechselprozessen im Cytosol entsteht, als Laktat aus der Zelle auszuschleusen [31;61]. Der Energiebedarf in Tumorzellen wird hingegen zu 60% aus der Umsetzung von Glutamin zu Laktat (Glutaminolyse) und nur bei Sauerstoffmangel komplett durch die Glykolyse gedeckt [57]. Ursache der erhöhten aeroben Glykolyse liegt in der Isoenzymmusteränderung von Glykolyse- und Glutaminolyseenzymen während der Tumorentstehung, wobei die Pyruvatkinase eine Schlüsselrolle einnimmt [4;31;94;100].

Interessant ist, daß die Tumor M2-Pyruvatkinase phasenweise in aktiver oder inaktiver Form vorliegt. Dabei gibt die Anzahl der Untereinheiten den Aktivitätszustand an. Die tetramere Form, wie sie auch hauptsächlich in gesundem Ausgangsgewebe vorkommt, hat die höchste Aktivität, gefolgt von der tri- und dimeren und zuletzt der vollständig inaktiven monomeren Form. Durch Phosphorylierung der Enzymbestandteile Tyrosin und Serin zerfällt die tetramere Form in di- und monomere Untereinheiten. *Eigenbrodt et al.* [31] fanden heraus, daß gerade die inaktive Phase entscheidend für die Zellbausteinsynthese und die Zellproliferation ist, da die Glukosemetabolite dann nämlich nicht zu Pyruvat und Laktat abgebaut, sondern in den Zellsynthesekreislauf eingeschleust werden. Entscheidender Zwischenmetabolit, auch hinsichtlich der Reaktivierung der Pyruvatkinase, ist dabei die Fruktose 1,6-diphosphat.

Durch die Isolierung von monoklonalen Antikörpern gegen die di- und monomere Form der Tu M2-PK ist eine quantitative Messung mittels ELISA im EDTA-Plasma möglich. Der diagnostische und prognostische Nutzen der Tumor M2-Pyruvatkinase wurde in mehreren klinischen Studien mit folgenden Resultaten untersucht:

*Oremek et al.* [84] untersuchten 64 Patienten mit histologisch gesichertem Pankreaskarzinom hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der Tu M2-PK im Vergleich zu CA19-9, CEA, CA72-4 und CA50. Anhand eines gesunden Vergleichskollektivs von 666 Personen wurde ein cut-off für Tu M2-PK von 22.5 U/ml festgelegt. Tu M2-PK hatte danach eine vergleichbare Sensitivität gegenüber CA19-9 (Tu M2-PK 71%, CA19-9 68%) bei höherer Spezifität von 90% und insgesamt guter gemeinsamer Korrelation. Die anderen Marker zeigten weit schlechtere Ergebnisse.

*Cerwenka et al.* [19] bestätigten anhand von 38 Fällen mit Pankreas-Ca die Ergebnisse von *Oremek* mit einer gefundenen Sensitivität von 79% für Tu M2-PK gegenüber CA19-9 (65%) und CEA (22%). Der festgelegte cut-off lag hier bei 28 U/ml. Außerdem fand sich eine Korrelation zwischen dem Tu M2-PK-Wert und dem Vorhandensein von Tumormetastasen. Bemerkenswert ist allerdings die Feststellung, daß sich auch eine vergleichbar hohe Sensitivität für benigne Pankreasprozesse (Pankreatitis, Pseudozysten und Zystadenome) von 64.3% fand. Diese Tatsache ist auch für CA19-9 und CEA bekannt.

In ihrer Arbeit von 1998 mußten *Schneider et al.* [92] ebenfalls feststellen, daß die Tu M2-PK zwar bei 52 Lungenkrebs-Patienten gegenüber Gesunden und Patienten mit nicht-entzündlichen Lungenerkrankungen (Pneumokoniosen, COPD) signifikant erhöht war, daß sich aber auch bei entzündlichen Lungenerkrankungen signifikant erhöhte Werte fanden. Sie schlußfolgerten, daß die Tu M2-PK zwar bei der Diagnose einer Tumorerkrankung hilfreich ist, aber eine Diskriminierung zwischen Tumoren und Entzündungen nicht ausreichend möglich erscheint.

*Eigenbrodt et al.* [30] untersuchten bei 26 Patienten mit Colon-Ca vergleichend normale Colonmucosa und Karzinomgewebe und fanden dabei eine erhöhte Tu M2-PK-Aktivität und einen erhöhten Tu M2-PK-Gehalt in den malignen Gewebsabschnitten gegenüber den gesunden Anteilen. Darüberhinaus waren auch die Serum-Tu M2-PK-Werte bei den Tumorpatienten signifikant (Sensitivität 87%) gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv erhöht.

*Omerik et al.* [85] analysierten auch bei 64 Nierenkarzinom-Patienten die Tu M2-PK-Werte und fanden dabei signifikant höhere Werte als bei 10 Patienten mit einer Nephritis. Außerdem korrelierten die Tu-M2-PK-Werte gut mit den Staging-Resultaten nach dem Robson-Score.

Schon *Brinck et al.* [15] hatten gezeigt, daß bei 25 Patienten mit einem Nierenkarzinom der Tu-M2-PK-Gehalt im Tumorgewebe deutlich höher lag als in gesunden Gewebsabschnitten.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienaufbau

Die in dieser Arbeit zur Auswertung gekommenen 71 Patienten stammen aus dem Gesamtkollektiv einer in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen durchgeführten prospektiven Studie, die neben den hier interessierenden Enzym- und Entzündungsparameterverläufen außerdem doppelblind randomisiert zur Evaluierung der Wirkung von Octreotid auf Enzymveränderungen nach ERCP/EST diente.

Die Studie wurde im Zeitraum von Januar 1995 bis Dezember 1996 unter der Leitung von Professor Dr. med. H.-U. Klör durchgeführt.

Eine wichtige Bedingung war es, tatsächlich nur solche Patienten in dieser Arbeit zu betrachten, die nicht schon vor der Untersuchung ein stärkeres entzündliches Ereignis im Sinne eines stark erhöhten CRP mitbrachten. Es besteht nämlich die begründete Annahme, daß ein schon vorher bestehender entzündlicher Prozeß eine spezifische Entzündungsreaktion auf die ERCP/EST vortäuschen bzw. verzerren könnte.

Um diesen Störfaktor auszuschließen, wurden letztlich nur die Patienten zur Analyse ausgewählt, die vor ERCP/EST ein C-reaktives Protein = 15mg/l (= 3-facher ONW) aufwiesen.

Durch diese Fokussierung ergibt sich die schon oben erwähnte Anzahl von 71 Patienten, ausgewählt aus dem ursprünglichen Kollektiv der Studie von 94 Probanden.

Im weiteren soll nun der eigentliche Versuchsaufbau erläutert werden:

Nachdem die Patienten am Tag vor der geplanten ERCP ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, erfolgte 12 h vor der ERCP/EST die erste Blutabnahme von Serum und EDTA-Plasma sowie eine ausführliche Anamneseerhebung.

Die ERCP/EST fand am folgenden Vormittag zwischen 9.00 Uhr und 11.00 Uhr statt. Zur Prämedikation wurde Diazepam, in seltenen Fällen Haloperidol verwendet. Die Dosis wurde hierbei individuell den Patienten angepaßt. Zur Darmrelaxation wurde Buscopan, in seltenen Fällen Glucagon eingesetzt. Nach Inspektion und erfolgreicher Intubation der Papille erfolgte die Anspritzung des Ductus Choledochus und/oder des Ductus Pankreaticus.

Während der ERCP/EST wurden folgende Parameter dokumentiert : Art und Menge der verabreichten Medikamente, Dauer der Untersuchung, Anzahl der Pankreasganganspritzungen und die dabei verwendete Kontrastmittelmenge, Gesamtmenge des verwendeten Kontrastmittels, Verlauf der Untersuchung sowie die Kontrastmittel-Abflußverhältnisse.

Bezogen auf den ersten Intubationsversuch wurden nach 40 min, 2h, 6h, 24h, 48h und 72h Blutabnahmen von Serum und EDTA-Plasma durchgeführt sowie eine Anamnese bezüglich aufgetretener Schmerzen und deren Lokalisation, eventueller Schmerzmittelgabe und Begleitsymptomatik wie Übelkeit und Erbrechen erhoben.

Die Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen hat den Antrag zur vorliegenden Studie behandelt und erklärt, daß keine juristischen oder ärztlich-ethischen Bedenken gegen die Durchführung bestehen.

### 3.2 Patientenkollektiv

Unter Berücksichtigung der Ausschlußkriterien (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft/Stillzeit, bekannte Unverträglichkeit gegen Octreotid, Lipase > 500 U/l, Medikamenten-/Drogenabhängigkeit) wurden nach Aufklärung und Vorlage der schriftlichen Einwilligung der Patienten 98 Personen in die Studie aufgenommen. In drei Fällen kam es zu einer Medikamenten- bzw. Placeboreaktion mit Rötung an der Injektionsstelle, Juckreiz und Magen-Darm-Beschwerden. Es handelte sich bei diesen Fällen nach Aufhebung der Verblindung um Nebenwirkungen nach Octreotidgabe, die bereits bekannt sind. Die Nebenwirkungen wurden gemeldet und die betroffenen Patienten aus der Studie herausgenommen. Ein weiterer Patient wurde aufgrund von Incompliance bei der Medikation als drop-out gewertet. Somit konnten Datensätze von 94 Patienten erhoben werden.

Aufgrund der in Kapitel 3.1 geschilderten Überlegungen kamen letztlich 71 Patienten für die Bearbeitung der Fragestellungen dieser Arbeit in Frage.

Einen Überblick über die wichtigsten anamnestischen Daten, die Indikationen, die Art der durchgeführten Maßnahme sowie die ERCP/EST-Diagnosen gibt folgende Tabelle:

Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	BMI	Alkohol	Alkoholsorte	Indikation	Maßnahme	Diagnose
1	80	0	22,15	1	2	1	ERCP	3
2	71	1	17,63	1	1	1	EST	1+4
4	67	0	24,34	0	0	1	EST	2+4
5	67	1	29,00	0	0	1	EST	1
6	69	1	21,88	0	0	1	EST	1
7	70	1	25,26	2	3	1	ERCP	1
8	56	1	26,67	2	1	1	EST	1+4
9	75	1	24,61	0	0	1	EST	1+4
10	75	1	32,53	0	0	1	ERCP	1+4
11	43	1	20,69	0	0	1	ERCP	0
12	54	1	36,33	0	0	1	ERCP	1+4
16	56	1	27,92	1	5	1	EST	1
18	56	1	31,35	0	0	1	EST	2+4
22	73	1	22,04	1	1	1	EST	2
23	55	0	35,08	2	1	2	ERCP	1
24	52	1	26,18	0	0	1	ERCP	1+4
25	55	0	29,54	1	1	1	ERCP	5
26	79	0	24,67	0	0	1	ERCP	1+4
27	38	1	18,75	0	0	2	ERCP	4
28	54	1	20,89	1	4	1	EST	5
29	65	1	22,31	0	0	2	ERCP	2
30	69	1	32,04	0	0	1	EST	5
32	56	1	23,80	1	5	2	EST	5
33	69	0	29,02	1	1	1	EST	1+4
34	51	1	24,39	0	0	2	ERCP	4
38	31	0	27,44	1	1	2	EST	1+4
40	54	0	19,25	2	4	1	EST	1+4
41	59	1	22,41	1	1	2	EST	1+4
42	21	1	18,69	0	0	1	ERCP	1+4
44	72	1	20,62	1	1	1	ERCP	5
45	54	0	24,61	1	2	2	ERCP	4



Pat.-Nr.	Alter	Geschlecht	BMI	Alkohol	Alkoholsorte	Indikation	Maßnahme	Diagnose
46	63	1	25,64	1	5	1	ERCP	3+4
48	68	0	21,45	1	1	2	EST	4
49	71	1	30,42	1	1	2	ERCP	1+4
52	79	0	22,60	1	4	2	EST	5
53	59	1	23,73	0	0	1	EST	1
54	74	0	24,09	0	0	1	ERCP	1
55	64	1	30,10	1	1	1	EST	1
56	81	0	21,22	0	0	2	EST	1
57	61	1	27,89	1	2	1	ERCP	4
58	44	0	26,03	1	1	1	EST	1
60	56	0	26,47	0	0	1	EST	1+4
61	76	1	29,38	1	4	1	EST	1
62	25	0	31,52	1	1	2	EST	1
64	50	0	21,01	0	0	1	EST	1
67	47	0	23,85	2	4	2	EST	1
68	18	0	26,87	3		1	EST	1
69	53	1	27,82	0	0	1	EST	1
71	37	0	24,86	2	1	1	ERCP	1+4
73	63	1	26,22	0	0	1	ERCP	1
74	76	1	26,44	1	3	1	EST	1
75	57	1	26,56	1	1	1	EST	1
76	53	1	27,64	0	0	1	EST	1+4
77	74	0	31,25	0	0	1	ERCP	1
78	58	1	30,86	0	0	1	EST	1
80	38	1	19,26	1	2	1	EST	1
81	63	0	34,60	0	0	1	EST	1+4
82	69	1	17,58	0	0	2	EST	1+4
83	67	1	28,01	1	5	1	EST	1+4
84	57	1	28,20	1	4	1	EST	1
85	49	1	24,16	1	1	1	EST	1+4
86	31	0	26,30	1	1	1	EST	1
88	41	1	33,62	0	0	1	EST	2
89	47	1	24,65	0	0	1	EST	1
90	81	1	26,73	0	0	1	ERCP	5
91	46	1	25,51	2	2	2	ERCP	4
92	63	1	35,91	1	4	1	EST	2+4
93	59	1	25,01	1	1	1	ERCP	4
95	28	0	23,14	0	0	1	EST	1
97	53	0	26,57	2	2	1	ERCP	1+4
98	63	1	27,64	2	1	1	EST	1

**Tabelle 6: Patientendaten**

(Geschlecht: männlich = 0, weiblich = 1; BMI = body-mass-index; Alkohol: kein = 0, gelegentlich = 1, regelmäßig = 2, keine Angabe = 3, Alkoholsorte: 4Vol% = 1, 10Vol% = 2, 40Vol% = 3, 4+40Vol% = 4, 4+10Vol% = 5, Indikation: Galle = 1, Pankreas = 2; Diagnose: Normalbefund = 0, Papillenstenose = 1, Choledocholithiasis = 2, primär sklerosierende Cholangitis = 3, chron. Pankreatitis = 4, Tumor = 5)

### 3.3 ERCP-/EST-Ablauf

Die Patienten blieben 12h vor der ERCP/EST und in Abhängigkeit von den Serumenzymwerten und klinischer Aspekte für mindestens 12h nach der Untersuchung nüchtern. Sie erhielten vor der Untersuchung einen venösen Zugang, über den die Begleitmedikation bei ERCP/EST injiziert wurde.

Die Untersuchung wurde stets vom selben Untersucherteam durchgeführt.

Als Duodenoskop diente ein Gerät der Marke Olympus JF IT 20 mit einer Kaltlichtquelle vom Typ Olympus CLV 10.

Es kamen handelsübliche Sonden diverser Hersteller bei der ERCP zum Einsatz.

Bei der Durchführung der EST wurde ein Martin ME 400 Erbotom unter Benutzung von Nadel- und Bogenpapillotomen eingesetzt.

Als Kontrastmittel kam Ultravist 370, ein hochmolekulares, nicht-ionisches Iopromid der Firma Schering zur Anwendung. 80mg Gentamicin, die dem Kontrastmittel jeweils hinzugefügt wurden, dienten der Infektionsprophylaxe.

### 3.4 Statistische Methoden

Bei der statistischen Auswertung wurde das Standard Software Paket *PC-Statistik, Version 4.01* verwendet [53]. Folgende analytische Verfahren kamen zur Anwendung:

Da die Tests zu Verlaufsbeschreibungen komplette Fälle voraussetzen, wurde bei der statistischen Auswertung auf den ursprünglich mitgemessenen Zeitpunkt 72h verzichtet, da dieser die meisten inkompletten Messungen aufweist. Somit konnte die zur Auswertung kommende Fallzahl stark angehoben werden.

Die zeitlichen Verläufe der einzelnen Parameter in der Gesamtgruppe wurden mittels Friedman-Test für verbundene, verteilungsfreie Stichproben hinsichtlich signifikanter Verlaufsänderungen untersucht. Bei Signifikanz im Friedman-Test wurden außerdem die Einzelzeitpunkte untereinander durch den verteilungsfreien Vorzeichen-Rangtest nach Wilcoxon analysiert. Gleichmaßen wurde mit den Parameterverläufen in den Untergruppen verfahren [50;53;74].

Die Strukturgleichheit in den Untergruppen wurde durch nichtparametrische Tests überprüft, wobei nominalskalierte Merkmale durch den Chi-Quadrat-Test, bei kleinem Stichprobenumfang auch durch den Fisher-Test und die übrigen durch den Kruskal-Wallis-Test analysiert wurden [50;53;74].

Der Vergleich der Verläufe einzelner Laborparameter zwischen den drei Untergruppen wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung geführt. Zur Erlangung einer annähernden Normalverteilung wurde vorab eine logarithmische Transformation ( $\log(x+1)$ ) vorgenommen [36]. Da dennoch teilweise die formalen Voraussetzungen für eine

Varianzanalyse nicht ganz erfüllt werden konnten und mit relativ kleinen Fallzahlen gerechnet wurde, wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% auf 0,5% heruntergesetzt. Dieses Vorgehen entspricht allgemeinen Fachempfehlungen aufgrund empirischer Untersuchungen, die auf Monte-Carlo-Experimenten beruhen und bereits eine Absenkung der Irrtumswahrscheinlichkeit auf 1% für ausreichend ansehen [53].

Bei Signifikanz in der zweifaktoriellen Varianzanalyse diente zum Vergleich der Einzelzeitpunkte zwischen den Untergruppen der zweiseitige, verteilungsfreie Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben [50;53;74].

Die Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten erfolgte nach Festlegung eines optimalen cut-off-Wertes. Dieser wurde anhand von ROC-Kurven ermittelt. Er entspricht dem cut-off-Wert, der im Kurvenverlauf der oberen linken Diagrammecke am nächsten kommt.

Zur Prüfung eines linearen Zusammenhangs zwischen einzelnen Laborparametern wurde eine lineare Regression und Korrelation mit Berechnung des entsprechenden Korrelationskoeffizienten durchgeführt [50;53;74].

Die graphische Darstellung erfolgte bei den Gesamtverläufen anhand von Mittelwerten mit den entsprechenden Standardfehlern. Bei den Verläufen der Untergruppen wurden hingegen die rücktransformierten Mittelwerte mit Standardfehler abgebildet, da wie bereits oben erwähnt für die multifaktorielle Varianzanalyse eine Transformation mit  $\log(x+1)$  erforderlich war. Zu den statistisch ausgewerteten Zeitpunkten 0-5 wird außerdem der Zeitpunkt 6 = 72h angegeben.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde angenommen, wenn das Testergebnis ein  $p < 0.05$  ergab. Ausnahme bildete die aus oben angegebenen Gründen bewußt reduzierte Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p < 0.005$ ) bei der Varianzanalyse.

### 3.5 Laborparameter

Die Anmerkungen zu den einzelnen Laborparametern sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, zitiert nach *Thomas-L, Labor und Diagnose* [109].

#### Lipase

Das Glykoprotein Lipase ist in der Lage, Triglyceridester langkettiger Fettsäuren zu hydrolysieren. Seinen Hauptursprung hat es in den Azinuszellen des Pankreas. *Clavien et al.* [22] konnten zeigen, daß allerdings auch der Magen, die Zunge und die Leber in der Lage sind, Lipase zu produzieren.

Es handelt sich bei der Lipase um einen allgemein anerkannten Marker der akuten Pankreasschädigung, bei der es im Rahmen des sogenannten „Speichelödems“ zum vermehrten Übertritt des Enzyms über das Pankreasinterstitium in den Blutkreislauf kommt [7]. Seitdem die Lipase durch geeignetere Meßverfahren zu einem Routineparameter geworden ist, haben verschiedenste Studien gezeigt, daß sie eine hohe Sensitivität (74-100%) und Spezifität (97-99%) für eine akute Pankreatitis besitzt [21;43;69;72;83;117].

Bei den oben zitierten Studien über Sensitivitäten und Spezifitäten bleibt folgendes zu berücksichtigen:

- In der Regel wurden unterschiedliche Kriterien zur Diagnose der akuten Pankreatitis herangezogen.
- Die Festlegung der cutoff-Werte differierte.
- Der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Symptomatik und der Aufnahme in die Studien variierte stark
- Es wurden unterschiedliche Bestimmungsmethoden verwandt.

Darin finden die Schwankungen zwischen den Prozentangaben ihre Erklärung.

Die Frage nach einer diagnostischen Überlegenheit der Lipase gegenüber der Amylase ist Gegenstand zahlreicher Diskussionen und, obwohl sich ein Trend zur Lipase hin andeutet, ist darüber derzeit kein abschließendes Urteil möglich.

## Amylase

Amylase, ein monomeres Protein aus 511 Aminosäuren, hat die Eigenschaft die 1,4-alpha-glykosidischen Bindungen polymerer Kohlenhydrate zu hydrolysieren, wobei Maltose entsteht. Wichtigste Entstehungsorte der Amylase sind nicht nur die Azinuszellen des Pankreas (40% der Serumamylase), sondern zu 60% auch die salivären Drüsen [1].

Ebenso wie die Lipase ist auch die Amylase ein wichtiger Indikator einer akuten Pankreasschädigung. Allerdings gibt es verschiedene andere Erkrankungen, die ebenfalls mit einer erhöhten Amylase einhergehen können, wie z.B. das akute Abdomen, die Parotitis, eine Niereninsuffizienz, Virush Hepatitis, Myokardinfarkt, Sarkoidose oder Typhus abdominalis, um nur einige zu nennen.

In der Literatur findet man Angaben zur Sensitivität der Amylase bei akuter Pankreatitis von 72-97% bei einer Spezifität von 95-99% [21;43;69;72;83;117]. Erklärungen für die schwankenden Angaben wurden bereits bei der Lipase gegeben und lassen sich entsprechend auf die Amylase übertragen.

## Elastase 1

Die Elastase 1 ist eine Protease, die ausschließlich im Pankreas synthetisiert wird. Im Blut bindet sie zu 90-93% an  $\alpha_2$ -Makroglobulin und zu 7-10% an  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitoren, vornehmlich  $\alpha_1$ -Antitrypsin [104]. Sie weist spezifische elastolytische Eigenschaften auf und spielt darüber hinaus auch eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung vaskulärer Komplikationen während einer akuten Pankreatitis [34]. Stark erhöhte Werte finden sich allerdings nicht nur bei der akuten Pankreatitis, sondern auch beim Pankreaskarzinom.

Bei einer Sensitivität von bis zu 100% und einer Spezifität zwischen 96 und 99% [69;117] wurde weiterhin beschrieben, daß die Elastase 1 bei akuter Pankreatitis wesentlich länger erhöht bleibt als die Lipase oder Amylase [32;69;75;118]. Diese Beobachtung trifft allerdings nur für die Bestimmung mittels eines RIA zu. Dieser mißt nicht nur die freie, aktive Elastase1 im Serum, sondern auch die an Antiproteasen gebundene Elastase1. Verwendet man hingegen einen ELISA, der nur die freie Elastase1 erfaßt, so zeigt sich ein paralleler Verlauf zu Lipase und Amylase [29;49].

Da die Elastase 1 eine interessante Alternative zu den arrivierten Parametern Lipase und Amylase darstellt und auch schon in vielen anderen ERCP-Studien gemessen und bewertet wurde, ist sie mitaufgenommen worden in die Laborwerteliste der vorliegenden Studie [25;28;29;49;80].

## **a1-Antitrypsin**

Dieses Akut-Phase-Protein wird von Hepatozyten, Alveolarmakrophagen und Monozyten gebildet. Seine Eigenschaften als Aktivitätshemmer von Serinproteasen lassen es zu den Proteinaseinhibitoren zählen. Es bildet Komplexe mit Trypsin, Chymotrypsin, pankreatischer und granulozytärer Elastase und führt so zu deren Elimination. Es wird angenommen, daß ein sich entwickelndes Proteasen-Antiproteasen-Ungleichgewicht eine Rolle bei der Pathogenese der akuten Pankreatitis spielt.

Verschiedene Studien zeigten einen Anstieg des a1-Antitrypsins bei akuter Pankreasschädigung, der umso stärker ausfiel, je schwerer die Entzündung war [6;18;27;41;119].

In vereinzelt Fällen wurde allerdings auch eine Erniedrigung des a1-Antitrypsins beschrieben [63], was ebenfalls *Hörl et al.* [54] im Tierexperiment zeigten.

Uns interessierte das Verhalten des Parameters nach ERCP/EST im Hinblick auf die oben beschriebenen Wechselwirkungen mit der pankreatischen und der granulozytären Elastase.

## **a2-Makroglobulin**

a2-Makroglobulin zählt nicht zu den Akut-Phase-Proteinen wie das a1-Antitrypsin, dennoch handelt es sich dabei um eine der wichtigsten Antiproteasen des menschlichen Organismus. Bei akuter Pankreatitis fällt der Serumwert als Ausdruck eines erhöhten Verbrauchs im Sinne einer Komplexbildung mit freigesetzten pankreatischen Proteasen je nach Intensität der Entzündung signifikant ab. Der Parameter wurde daher vielfach zur Einschätzung des Schweregrades der akuten Pankreatitis herangezogen [6;18;27;41;93;113;119].

a2-Makroglobulin wurde daher aus der gleichen Überlegung heraus in die Studie aufgenommen wie a1-Antitrypsin.

## **C-reaktives Protein**

Das CRP ist das klassische Akut-Phase-Protein und zeigt zuverlässig entzündliche Reaktionen an. Laut *Thomas* [109] sind CRP-Werte unter 10mg/l ohne Krankheitswert. Ansonsten korreliert die Höhe des CRP's mit der Entzündungsaktivität und der involvierten entzündlichen Gewebemenge. Es wird in den Hepatozyten produziert und bei Entzündungen über Interleukin 6 vermehrt synthetisiert und ausgeschüttet. Durch diese Induktionskaskade erklärt sich das um etwa 24h verzögerte Reagieren des CRP. Die Funktion des CRP liegt zum einen darin, bei Gewebeschäden potentiell toxisches Material zu binden, evtl. atoxisch zu machen und dessen Phagozytose einzuleiten. Zum anderen bindet es an Mikroben und führt über Aktivierung der Makrophagen- und Komplementsysteme zu deren Eliminierung.

Das C-reaktive Protein wird auch bei der Diagnose- und Prognosefindung der akuten Pankreatitis eingesetzt [6;17;27;41;86;93;113;119;120]. Für uns war CRP interessant, da es sozusagen der Standardparameter für entzündliche Reaktionen ist, an dem sich alle anderen Marker messen lassen müssen. Insbesondere die Relation der einzelnen Indikatoren zueinander ist von großem Interesse.

## **Serumamyloid-A**

SAA, ein niedermolekulares Protein, wird in den Hepatozyten als Antwort auf die Interleukine 1 und 6 sowie dem Tumornekrosefaktor gebildet und sezerniert. Bei Lungengewebsentzündungen gilt es dem CRP gegenüber als überlegen. Von Interesse war hier sein Verlauf bei einer pankreatischen Schädigung.

## **Tumor M2-Pyruvatkinase**

Die Tumor M2-Pyruvatkinase (Tu M2-PK) und insbesondere die di- und monomeren Formen sind Isoenzyme der Pyruvatkinase, welche in Tumoren und proliferierenden Zellen überexprimiert werden [31;115]. Sie sind mitverantwortlich für die erhöhte Zellbausteinsynthese von Tumorzellen. Durch die Isolierung von monoklonalen Antikörpern gegen die di- und monomere Form der Tu M2-PK, welche bei verstärkter Proliferation der Tumorzellen hauptsächlich vorkommen, ist eine quantitative Messung mittels ELISA im EDTA-Plasma mit einer guten Reliabilität auch unter klinischen Alltagsbedingungen möglich [56;73]. In verschiedenen Untersuchungen bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen fanden sich Werte für die Sensitivität der Tu M2-PK von 71-79% bei Pankreas-Ca [19;84] und 87% bei Colon-Ca [30]. Auch bei Nierenkarzinomen fanden sich signifikant höhere Tu M2-PK-Werte als bei entzündlichen Nierenerkrankungen [85]. Allerdings waren auch entzündliche Erkrankungen von Pankreas [19] und Lunge [92] mit erhöhten Werten vergesellschaftet. Interessant für unsere Fragestellung also, in wieweit die Tumor M2-Pyruvatkinase eine zusätzliche Information über eine mögliche Entzündungsreaktion nach ERCP/EST geben kann.

## **PMN-Elastase**

Die PMN-Elastase ist eine lysosomale Proteinase und stammt, wie der Name sagt, aus polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN). Chemotaktisch aktivierte Granulozyten degranulieren rasch nach Phagozytose von Gewebematerial und setzen verschiedene Proteasen frei (Cathepsin B+D+G, Kollagenase und Elastase) [13;89]. Die Elastase ist sehr destruktiv und führt zur Endothelzellschädigung. Physiologische Inhibitoren sind das  $\alpha$ 1-Antitrypsin und das  $\alpha$ 2-Makroglobulin, welche mit der Elastase enzymatisch unwirksame Komplexe bilden.

Der klinische Nutzen der Elastase bei der akuten Pankreatitis liegt weniger in der Diagnosehilfe als vielmehr in der Möglichkeit, den Schweregrad der Entzündung abzuschätzen. Sie scheint diesbezüglich sogar den anderen Markern (CRP,  $\alpha$ 1-Antitrypsin,  $\alpha$ 2-Makroglobulin, Interleukin 6) überlegen [27;41;67;113;119].

Uns interessierte auch bei diesem Parameter sein Verhalten nach ERCP und der eventuell daraus abzuleitende klinische Nutzen.

## Calcium

Es ist bekannt, daß es bei schwerer akuter Pankreatitis zu Hypokalzämien kommt. Die Symptomatik der Hypokalzämie tritt dabei allerdings in den Hintergrund. Die Ursachen für das absinkende Kalzium werden kontrovers diskutiert. Zum einen wird die Bildung von Kalkseifen in nekrotischem Gewebe genannt, es werden aber auch generelle Verschiebungen im Elektrolythaushalt mit einem Shift des Kalziums von extra- nach intrazellulär postuliert. Ebenso wird einem sinkenden Magnesiumspiegel ein Einfluß auf den Parathormon-Kalzium-Haushalt zugeschrieben [55].

*Tulassay et al.* [111] zeigten bei 35 ERCP-Patienten schon nach 5 min einen signifikanten Kalziumabfall, der sich erst nach 24h wieder normalisierte.

Aus obigen Beobachtungen heraus schien es sinnvoll, den Kalziumverlauf nach ERCP/EST auch in dieser Studie zu untersuchen.

## Natrium

Die Bestimmung des Natriums erfolgte einerseits, um eventuelle Elektrolytverschiebungen im Blut zu erfassen, zum anderen diente es zur Erkennung, ob eingefrorene Proben, nach Auftauen korrekt durchmischt, der weiteren Analytik zugeführt wurden.

## Kalium

Bisher wurde kein Einfluß der ERCP/EST auf den Kaliumspiegel beschrieben. *Al-Hadeedi* und *Leaper* [2] berichteten allerdings von einer Abnahme der Sauerstoffsättigung und konsekutiver pH-Senkung im Blut in der Frühphase der ERCP, was den Austausch von Wasserstoff- und Kaliumionen beeinflussen könnte. Andererseits ließen auch mögliche Änderungen der Insulinsekretion einen Einfluß auf den Kaliumspiegel vermuten.

## Glukose

Eine Hyperglykämie in Verbindung mit der entsprechenden Klinik ohne das Vorliegen eines Diabetes mellitus spricht für eine moderate bis schwere akute Pankreatitis. Nach wenigen Tagen tritt in der Regel ein Abfall der Glukosewerte ein, ansonsten muß man von einem schwereren Verlauf ausgehen. Der Anstieg ist wahrscheinlich begründet durch vermehrte Ausschüttung von Glucagon aus den alpha-Zellen bei akuter Pankreatitis [37].

*Tulassay et al.* [112] konnten unmittelbar nach ERCP einen Anstieg von Insulin, Glukagon und Cortison zeigen. Auch der Glukosewert stieg direkt nach ERCP über einen Zeitraum von 2h an.

## **Bilirubin**

Bilirubin gibt Auskunft über die Metabolisierungsfunktion der Leber. Darüberhinaus hat es Einfluß auf einige Laboranalysen und spielt somit eine Rolle bei der Interpretation einzelner Parameter.

## **Kreatinin**

Kreatinin ist ein Marker der Nierenfunktion. Diese ist bei der Beurteilung der Amylase und der Lipase aufgrund ihrer unterschiedlichen renalen Ausscheidung von Bedeutung.

## **Alkalische Phosphatase (APH)**

APH ist ein membrangebundenes Zellenzym, was vornehmlich in Gallenwegsepithelien, Leberparenchym und Skelettsystem lokalisiert ist. Es ist daher ein sensibler Parameter für hepatobiliäre Erkrankungen, Cholestase und raumfordernde Leberprozesse.

## **L-g-Glutamyl-Transferase (gGT)**

Die  $\gamma$ GT ist ebenso wie die APH ein sehr sensibler Marker für Leber-Gallenerkrankungen. Ebenso sollte eine durch Alkoholkonsum induzierte mögliche Erhöhung der  $\gamma$ GT bei der Auswertung Berücksichtigung finden.

## **Aspartat-Aminotransferase (= Glutamatoxalacetattransaminase = GOT)**

Die Bestimmung dieses Leberzellenzym dient der genaueren Abschätzung eines hepatozellulären Schadens. Wie die APH und die  $\gamma$ GT wird es aufgrund der häufigen Cholestasekomponente bei den ERCP-Patienten mitbestimmt.

## **Blutbild**

Das Blutbild hat klinische Bedeutung bei der Überwachung der Patienten.

Speziell zu den Leukozyten sei folgendes angemerkt:

Die Leukozytenzahl ist ein wichtiger Indikator für Infektionen sowie für Entzündungen und Gewebnekrosen. Im Rahmen einer akuten Pankreatitis ist eine moderate bis fulminante Leukozytose die Regel [37]. *Lasson et al.* [65] konnten allerdings keinen prognostischen Nutzen der Leukozytenzahl für die akute Pankreatitis finden.

Uns interessierten natürlich die Leukozyten im Hinblick auf ihr Verhalten nach ERCP und ihr Zusammenspiel mit den anderen Entzündungsmarkern.



### 3.6 Laborbestimmungsmethoden

Die Angaben zu den Meßmethoden und Normbereichen entsprechen, wenn nicht anders angegeben, den Informationen der Hersteller oder dem Buch „Labor und Diagnose“ von *Thomas* [109].

#### Serum

Die Blutproben wurden 10 min bei 6500 U/min zentrifugiert und das gewonnene Serum in 7 Fraktionen bis zur Weiterverarbeitung bei -70 Grad Celsius eingefroren.

Fraktion 1 wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen (Leitung Prof. Dr. Katz) durch Herrn Dr. Temme analysiert:

#### Lipase

Die Messung erfolgte nach der turbidimetrischen Methode von Ziegenhorn et al. mit dem Monotest®10 der Firma Boehringer Mannheim am BM/Hitachi 717. Bei diesem Test katalysiert Lipase die Umsetzung von Triolin und 2H<sub>2</sub>O zu Monoglycerid und 2Mol Ölsäure. Die Trübungsabnahme wird im UV-Bereich gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparinplasma

Referenzwert bei 25°C: ≤ 190 U/l

Verdünnungsgrenze liegt bei 700U/l

Störfaktoren: Hämolyse mit Hämoglobin >200mg/dl und Bilirubin >20mg/dl im Serum

#### Amylase

Die Bestimmung erfolgte mit dem Testomar-Amylase der Firma Behring. Dabei wird die Extinktionszunahme der amylasekatalysierten Umsetzung von p-Nitrophenylmaltopentaosid/-hexaosid zu Nitrophenol bei 405 nm gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma, Urin

Referenzbereich bei 25°C: 10-53 U/l

Störfaktoren: Hämolyse mit Hämoglobin >100mg/dl, Glukose > 33 mmol/dl

#### Aspartat-Aminotransferase (AST)

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie (DGKC) am BM/Hitachi 717. Bei dem UV-Test führt eine Umsetzung von Aspartat durch AST und nachfolgend durch Malat-Dehydrogenase zu einer spektrometrisch meßbaren Abnahme von NADH.

Probenmaterial: Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma

Referenzwerte bei 25°C: Männer: ≤ 18 U/l

Frauen: ≤ 15 U/l

### **L-g-Glutamyl-Transferase (gGT)**

Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Szasz et al. mit Reagenzien der Firma Boehringer Mannheim am BM/Hitachi 717. Hierbei führt eine Substratumsetzung durch  $\gamma$ -GT zu einer spektrometrisch meßbaren Nitrobenzoat-Verbindung.

Probenmaterial: Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma

Referenzbereich bei 25°C: Männer: 6-28 U/l  
Frauen: 4-18 U/l

### **Alkalische Phosphatase (APH)**

Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standard-Methode der DGKC am BM/Hitachi 717. Bei dem Test führt eine durch APH katalysierte Umsetzung von p-Nitrophenylphosphat zu Phosphat und spektrometrisch meßbarem p-Nitrophenol.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzwerte bei 25°C: 60-170 U/l

### **Kreatinin**

Die Bestimmung erfolgte nach der Jaffe-Methode am BM/Hitachi 717. Bei diesem kinetischen Test bildet Creatinin in alkalischer Lösung mit Pikrat einen Farbkomplex. Gemessen wird die Geschwindigkeit der Farbstoffentwicklung.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzbereich: Männer: 0,6-1,1 mg/dl  
Frauen: 0,5-0,9 mg/dl

### **Bilirubin**

Die Bestimmung erfolgte nach der DPD-Methode für die Bestimmung des Gesamtbilirubin am BM/hitachi 717. Gesamtbilirubin wird dabei mit einer Diazoniumverbindung zu dem entsprechenden Azobilirubin gekoppelt und spektrometrisch gemessen.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma

Referenzwert:  $\leq 1,0$  mg/dl

### **Natrium**

Die Bestimmung erfolgte mittels einer ionensensitiven Elektrode (ISE) am BM/Hitachi 717. Dabei wird die Spannungsdifferenz zwischen einer normierten Lösung in der Elektrode und dem umgebenden Medium gemessen.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 135-145 mmol/l

## **Kalium**

Die Bestimmung erfolgte ebenfalls mit der bei Natrium beschriebenen ISE-Methode.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 3,6-4,4 mmol/l

## **Calcium**

Die Bestimmung erfolgte photometrisch nach der o-Kresolphthalein-Komplexon-Methode am BM/Hitachi 717. Dabei bildet  $\text{Ca}^{2+}$  mit dem Komplexon in alkalischer Lösung einen violetten Komplex.

Probenmaterial: Serum, Heparin-Plasma

Referenzbereich: 2,0-2,6 mmol/l

## **Glukose**

Die Bestimmung erfolgte nach der Hexokinase/Glukose-6-P-Dehydrogenase-Methode am BM/Hitachi 717. Hierbei katalysieren Hexokinase und G6P-DH die Umsetzung von Glukose und ATP und  $\text{NADP}^+$  zu Gluconat-6-P und  $\text{NADPH}+\text{H}^+$ , welches spektrometrisch bei 340nm gemessen wird.

Probenmaterial: Blut, Serum, Heparin-Plasma, EDTA-Plasma

Referenzbereich: 76-110 mg/dl für Serum

## **C-reaktives Protein (CRP)**

Die Bestimmung erfolgte durch Immunnephelometrie mit Reagenzien der Firma Behring. Dabei bildet CRP in einer immunochemischen Reaktion mit spezifischen Antikörpern Komplexe, an denen eingestrahltes Licht gestreut wird. Der gemessene Streulichtanteil entspricht der CRP-Konzentration.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert:  $\leq 5,0$  mg/l

## **$\alpha_1$ -Antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT)**

Die Bestimmung erfolgte analog der Methode für C-reaktives Protein.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 0,92-2,00 g/l

## **$\alpha_2$ -Makroglobulin ( $\alpha_2$ -MG)**

Die Bestimmung erfolgte analog der Methode für C-reaktives Protein.

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: Männer: 1,1-2,5 g/l

Frauen: 1,3-3,0 g/l

Fraktion 2 wurde im Gastroenterologischen Labor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der Universität Gießen bezüglich ihres Elastase1-Gehaltes analysiert:

## **Elastase 1**

Die Bestimmung erfolgte mit dem „ELISA-Pankreatische Elastase 1 Serum Test“ der Firma ScheBo-Tech GmbH. Der Nachweis der an Beschichtungsantikörper gebundenen Elastase 1 erfolgt mittels Biotin-markierten monoklonalen Antikörpern, anschließend Substratumsatz von ABTS und photometrischer Messung des oxidierten ABTS bei 405 nm.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert: < 3,5 ng/ml

Fraktion 3 wurde ebenfalls im Gastroenterologischen Labor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der Universität Gießen bezüglich ihres Serumamyloid-A-Gehaltes untersucht:

## **Serumamyloid-A**

Die Bestimmung erfolgte mit dem „Serum Amyloid A ELISA“ der Firma LABOSERV. Dabei erfolgt die Inkubation des an stationäre Antikörper gebundenen SAA mit AP-konjugierten monoklonalen anti-SAA Antikörpern, anschließend PNPP-Substratumsatzes und photometrischer Messung des entstehenden Farbkomplexes. Dessen Intensität ist proportional zur SAA-Konzentration.

Probenmaterial: Serum

Referenzwert: < 10 µg/ml

## **EDTA-Blut**

Aus der ersten Probe wurde zu den entsprechenden Zeitpunkten direkt ein Blutbild im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen bestimmt.

Die zweite Probe wurde zur Plasmagewinnung 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das Plasma in 2 Fraktionen bis zur PMN-Elastase-Analyse bei -70 Grad Celsius eingefroren.

Die dritte Probe wurde zur Plasmagewinnung 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert und das Plasma in 2 Fraktionen bis zur Pyruvatkinase-M2-Analyse bei -70 Grad Celsius eingefroren.

## Blutbild

Das Blutbild wurde durch automatische Messung am Sysmex 800 der Firma TOA bestimmt.

Probenmaterial: EDTA-Blut

Referenzbereich für Leukozyten:	4,0-11,0 $10^9/l$
Erythrozyten: Männer:	4,0-6,0 $10^{12}/l$
Frauen:	3,5-5,0 $10^{12}/l$
Hämatokrit: Männer:	42-52%
Frauen:	37-47%
Hämoglobin: Männer:	140-180 g/l
Frauen:	120-160 g/l

Probe 2 wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Gießen (Leitung Prof. Dr. Katz) durch Herrn Dr. Temme hinsichtlich ihres PMN-Elastase-Gehaltes analysiert:

## PMN-Elastase

Die Bestimmung erfolgte mit einem heterogenen Enzymimmunoassay der Firma MERCK. Dabei werden bei erster Inkubation stationäre Antikörper und bei zweiter Inkubation mit alkalischer Phosphatase markierte Ak benutzt, deren verbliebene enzymatische Aktivität der gebundenen AP nach Auswaschen photometrisch bestimmt wird.

Probenmaterial: EDTA-Plasma, Citrat-Plasma

Referenzbereich: 12-32  $\mu g/l$

Störfaktoren: Schütteln, verspätetes Zentrifugieren

Probe 3 wurde zur weiteren Analytik in das Labor der Firma ScheBo-Tech gebracht, um unter der Leitung von Frau Dr. Scheefers-Borchert und Herrn Dr. Scheefers die Tumor M2-Pyruvatkinase bestimmen zu lassen:

## Tumor M2-Pyruvatkinase

Die Bestimmung erfolgte mit dem "ELISA Pyruvatkinase Typ Tumor M2" der Firma ScheBo-Tech GmbH. Der Nachweis der an Beschichtungsantikörper gebundenen Tu M2-PK erfolgt mittels biotinylierten Tu M2-PK-hochspezifischen monoklonalen Antikörpern, anschließend Substratumsatz, photometrischer Messung bei 405 nm und Vergleich der Absorption mit Eichkurven.

Probenmaterial: Serum, Plasma

Referenzbereich:  $\leq 22,0$  U/ml in der Tumordiagnostik

## 4 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand der entsprechenden Kurvenverläufe. Dabei werden folgende Zeitpunkte dargestellt:

Zeitpunkt 0	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4	Zeitpunkt 5	Zeitpunkt 6
12h vor ERCP/EST	40min nach ERCP/EST	2h nach ERCP/EST	6h nach ERCP/EST	24h nach ERCP/EST	48h nach ERCP/EST	72h nach ERCP/EST

**Tabelle 7: Zeitpunktdefinition**

### 4.1 Betrachtung der Gesamtgruppe bezüglich aller Parameter

Wie bereits bei der Erläuterung des Studienkonzepts erwähnt, sind in dieser Studie 71 Patienten zur Auswertung gekommen. Bei der Probengewinnung war es nicht immer möglich, den 72h-Wert zu gewinnen, da die Patienten teilweise schon entlassen waren. Bei der statistischen Auswertung der zeitlichen Verläufe wurde daher auf den Zeitpunkt 72h verzichtet, um die Analysen, die komplette Fälle voraussetzen, mit möglichst hohen Fallzahlen durchzuführen. Somit kommen in der Regel 71 Patienten in der Gesamtgruppe zur Auswertung. Zur Veranschaulichung des weiteren Verlaufes wird in den Kurven allerdings auch der 72h abgebildet.

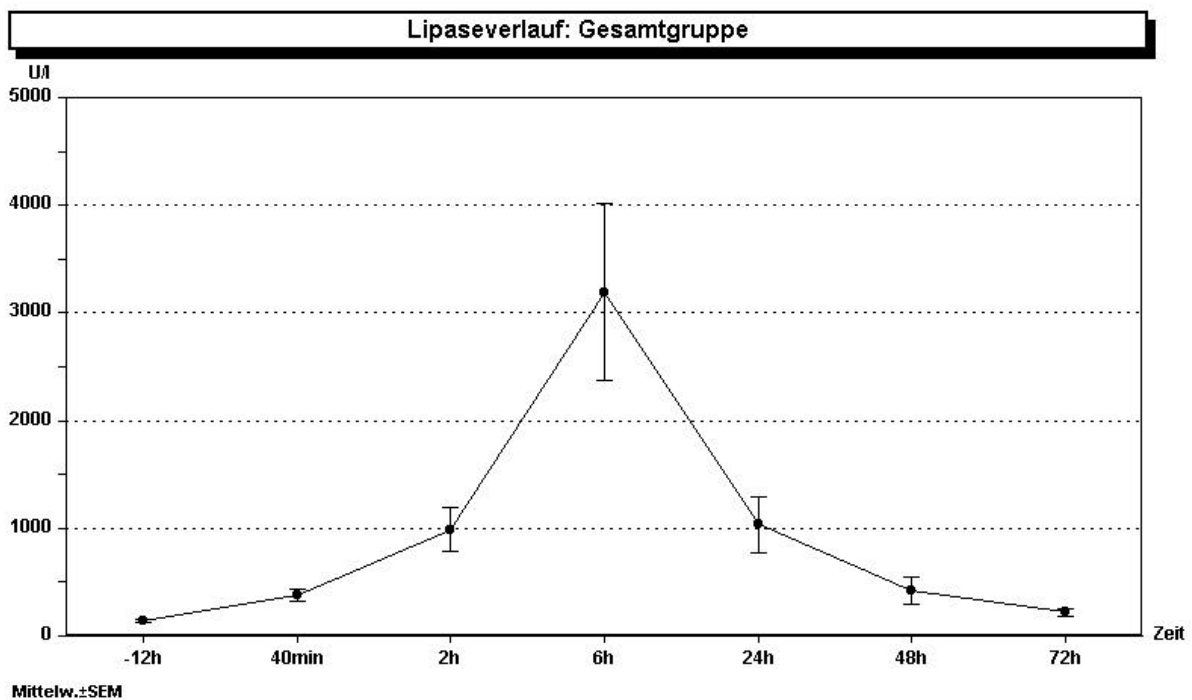
Zunächst wurden sämtliche Laborparameter bezüglich signifikanter Veränderungen im zeitlichen Verlauf mittels Friedman-Test für verbundene, verteilungsfreie Stichproben untersucht. Bei Signifikanz im Friedman-Test wurden außerdem die Zeitpunkte 1-5 anhand des Vorzeichenrangtests mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 0 verglichen. Die Resultate gibt zusammenfassend Tabelle 8 wieder.

Parameter	Friedman-Test	Vorzeichenrangtest				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	+++	++	++	++	++	++
Amylase	+++	++	++	++	++	++
Elastase1	n.s.					
CRP	+++	+	n.s.	n.s.	++	++
SAA	+++	+	++	++	++	++
a1-AT	+++	++	++	++	n.s.	+
a2-MG	+++	n.s.	++	++	+	n.s.
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	n.s.					
Leukozyten	n.s.					

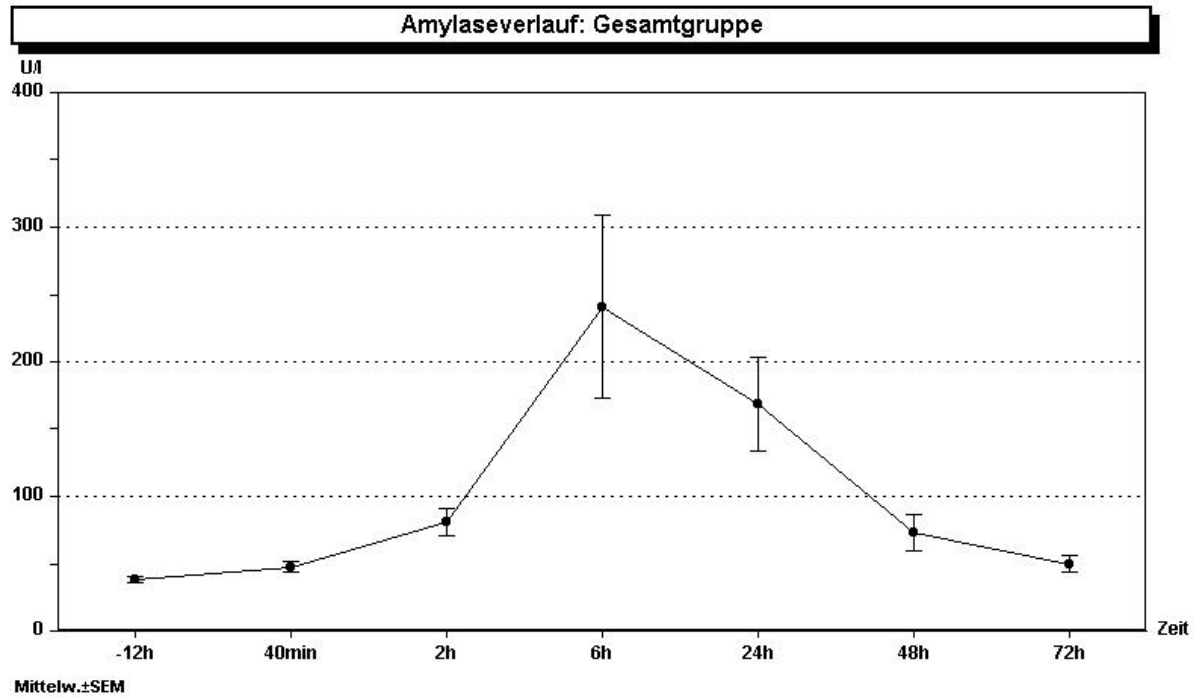
**Tabelle 8: Friedman-Test und Vorzeichenrangtest: Gesamtgruppe** (+ =  $p < 0.05$ , ++ =  $p < 0.01$ , +++ =  $p < 0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

Betrachtet man die Testergebnisse in Tabelle 8 und die Pankreasenzymverläufe (Abb.1-3), so zeigt sich, daß nur Lipase und Amylase signifikante Verlaufsänderungen aufweisen, nicht

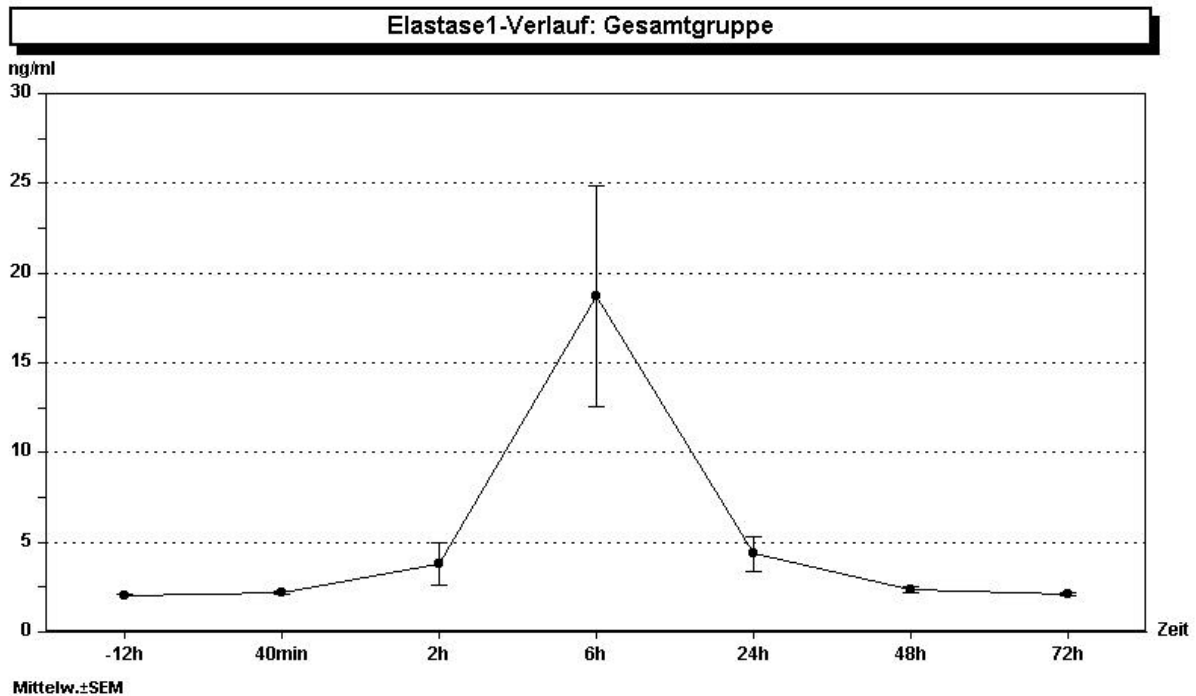
aber die Elastase1. Lipase und Amylase sind bereits nach 40min post-ERCP/EST signifikant angestiegen, haben ihr Maximum bei 6h und bleiben weiterhin über die Norm erhöht. Die Lipase hat dabei den frühesten Anstieg über die Norm bereits zum Zeitpunkt 40min, gefolgt von der Amylase (nach 2h), die also leicht verzögert reagiert. Außerdem liegt das Maximum der Lipase in Proportion zum Ausgangswert deutlich über dem der Amylase. Die Elastase1 hingegen läßt nur tendenziell erkennen, daß sie später als die Lipase nach 2h über die Norm ansteigt und bereits nach 48h schon wieder unter Norm absinkt. Lipase scheint also die größte Sensitivität zu besitzen, um Enzymentgleisungen nach ERCP/EST anzuzeigen. Das entspricht den Beobachtungen von *Doppl et al.* [29]. Dieser Sachverhalt wird im folgenden Kapitel 4.2 noch genauer analysiert.



**Abbildung 1: Lipaseverlauf der Gesamtgruppe**



**Abbildung 2: Amylase-Verlauf der Gesamtgruppe**



**Abbildung 3: Elastase1-Verlauf der Gesamtgruppe**

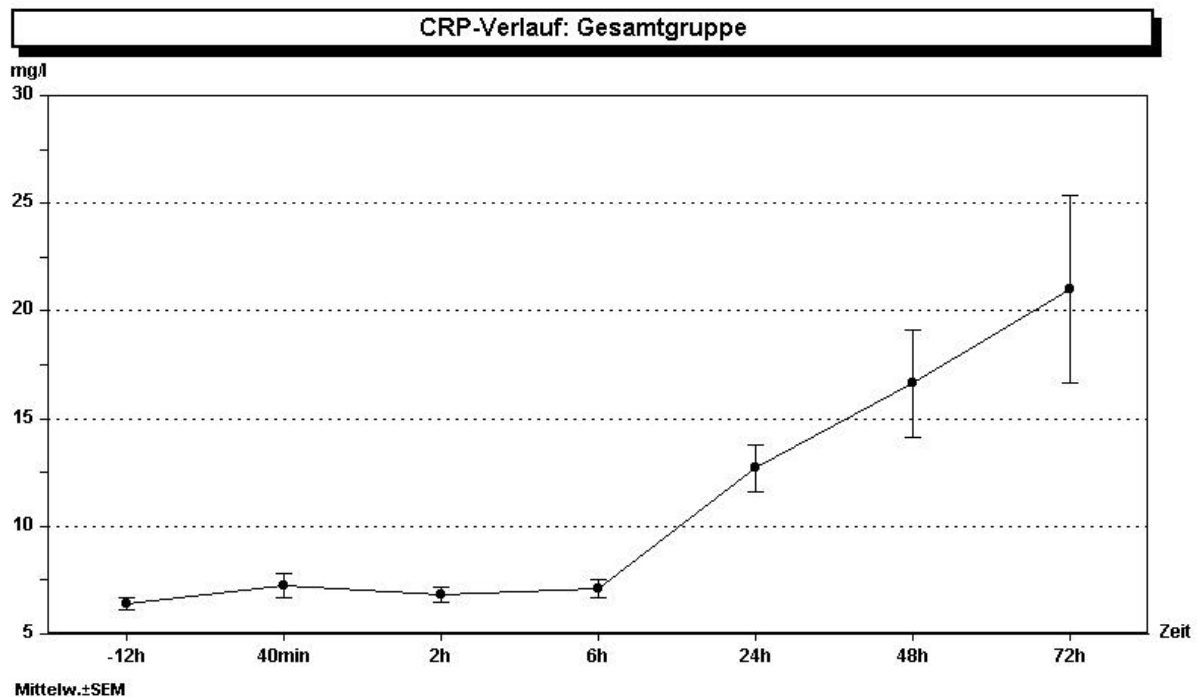


Bei den Entzündungsparametern finden sich signifikante Veränderungen im zeitlichen Verlauf bei CRP, SAA, a1-AT und a2-MG. CRP zeigt zunächst einen sich im direkten Verlauf nicht fortsetzenden Anstieg bei 40 min. Parallel zum SAA erfolgt ein deutlicher signifikanter Anstieg ab 24 Stunden (Abb.4+5), der am ehesten dem nach ERCP zu erwartenden Verlauf entspricht.

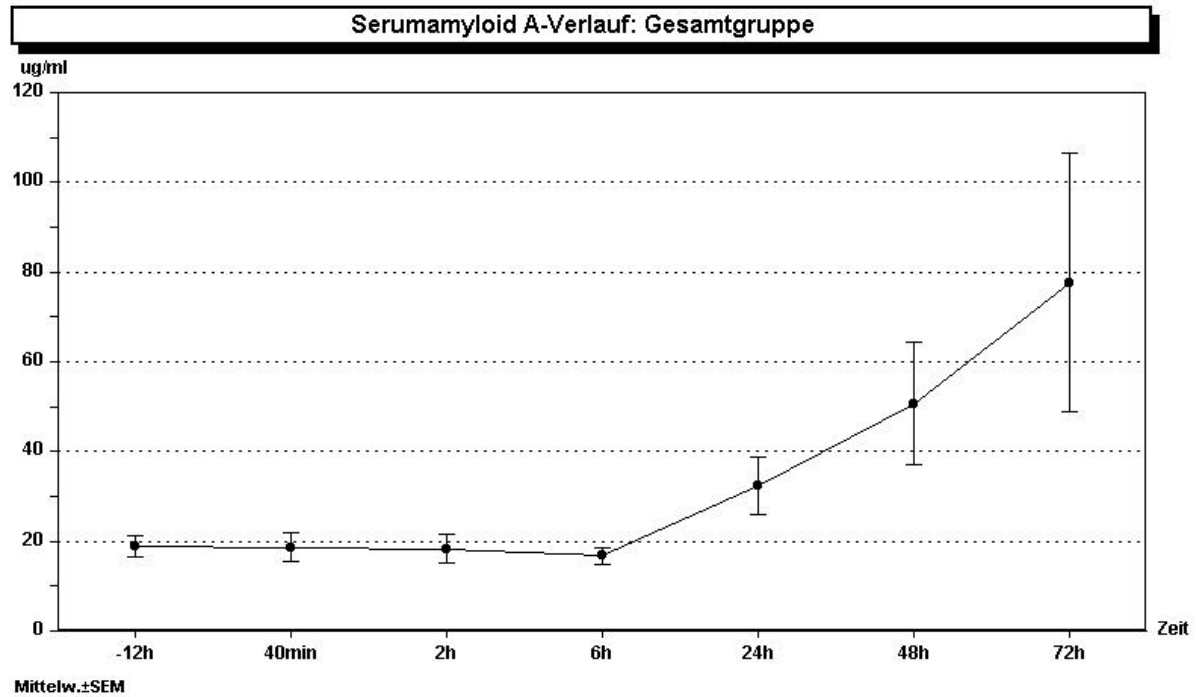
Ein initiales leichtes Absinken der SAA Werte zwischen 40min- und 6-Stunden-Wert findet keine Fortsetzung und wird in den weiteren Betrachtungen ebenso wie das 40min-Ansteigen des CRP vernachlässigt.

Sowohl a1-AT als auch a2-MG fallen im zeitlichen Verlauf zwischen 40min und 6h bzw. 2h und 24h signifikant ab, um letztlich wieder in Ausgangsnähe zu gelangen. Allerdings bewegen sich die Schwankungen allesamt im angegebenen Normbereich der beiden Parameter, ausgenommen der erhöhte 48h-Wert des a1-AT (Abb.6+7).

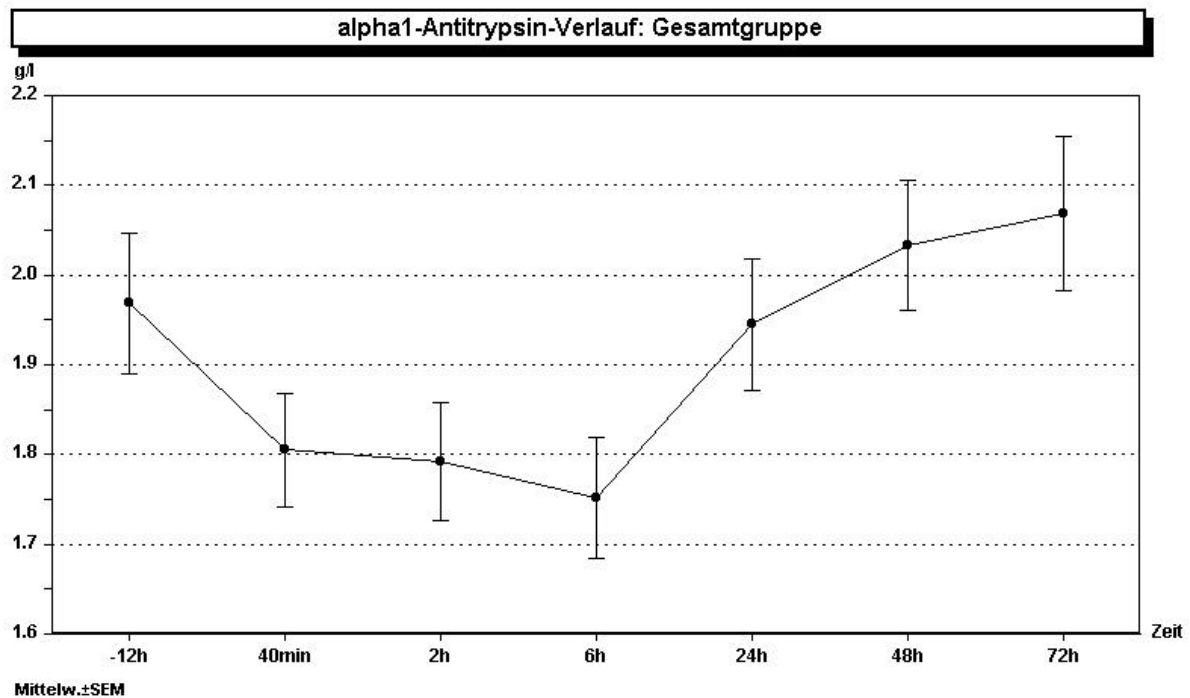
Die Parameter Leukozyten, Tu M2-PK und PMN-Elastase sind im zeitlichen Verlauf nicht signifikanten Schwankungen unterworfen und in den Abbildungen 8-10 wiedergegeben. Auffällig ist hier, daß die PMN-Elastase mit annähernd allen Werten oberhalb der angegebenen Norm von 32µg/l liegt, was trotz besonderer Sorgfalt bei der Probengewinnung und -verarbeitung unter anderem auf einen Übertritt der PMN-Elastase aus den Granulozyten in der Probe zurückgeführt werden muß.



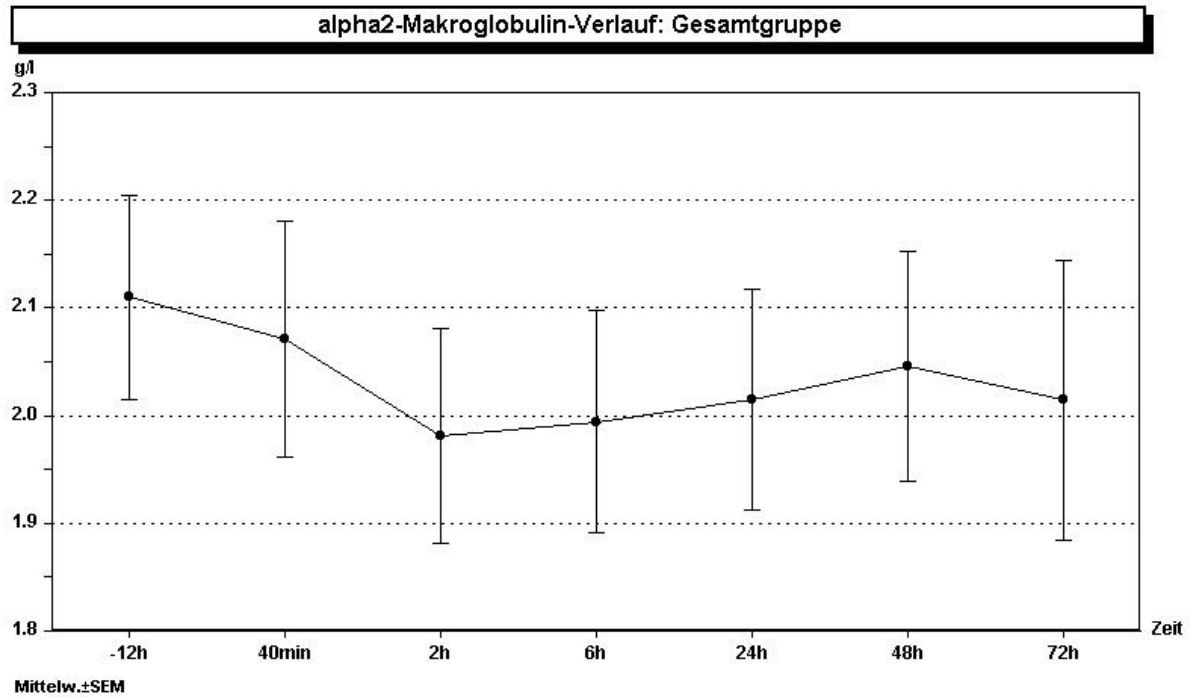
**Abbildung 4: CRP-Verlauf der Gesamtgruppe**



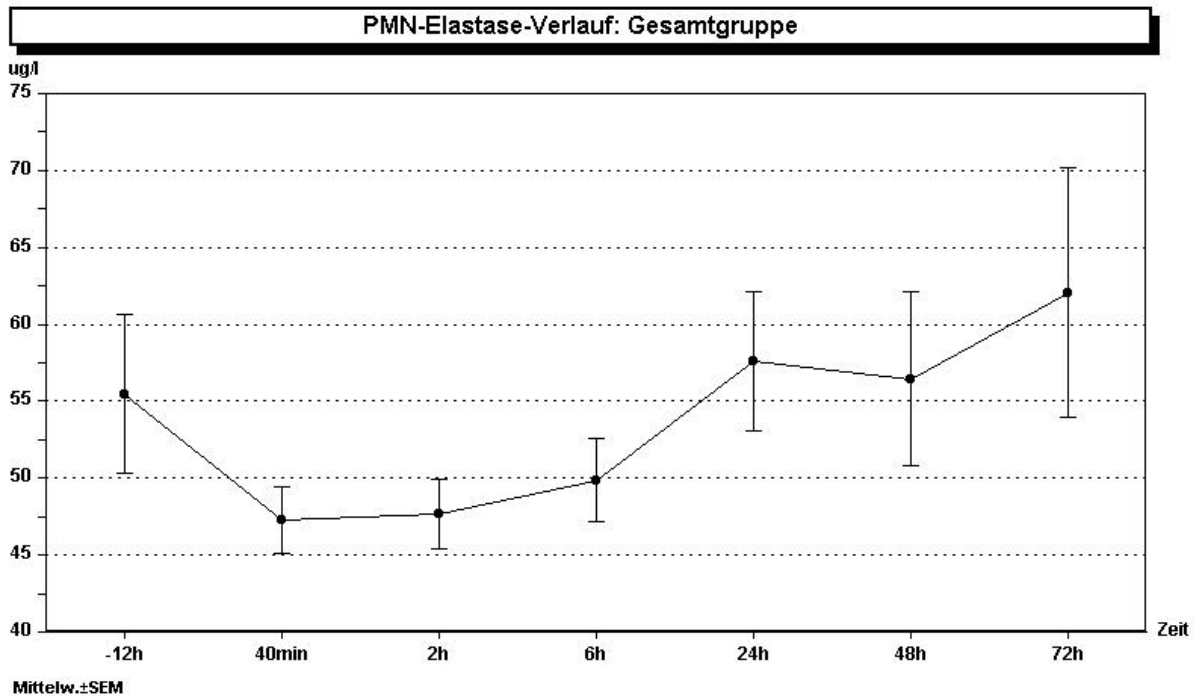
**Abbildung 5: SAA-Verlauf der Gesamtgruppe**



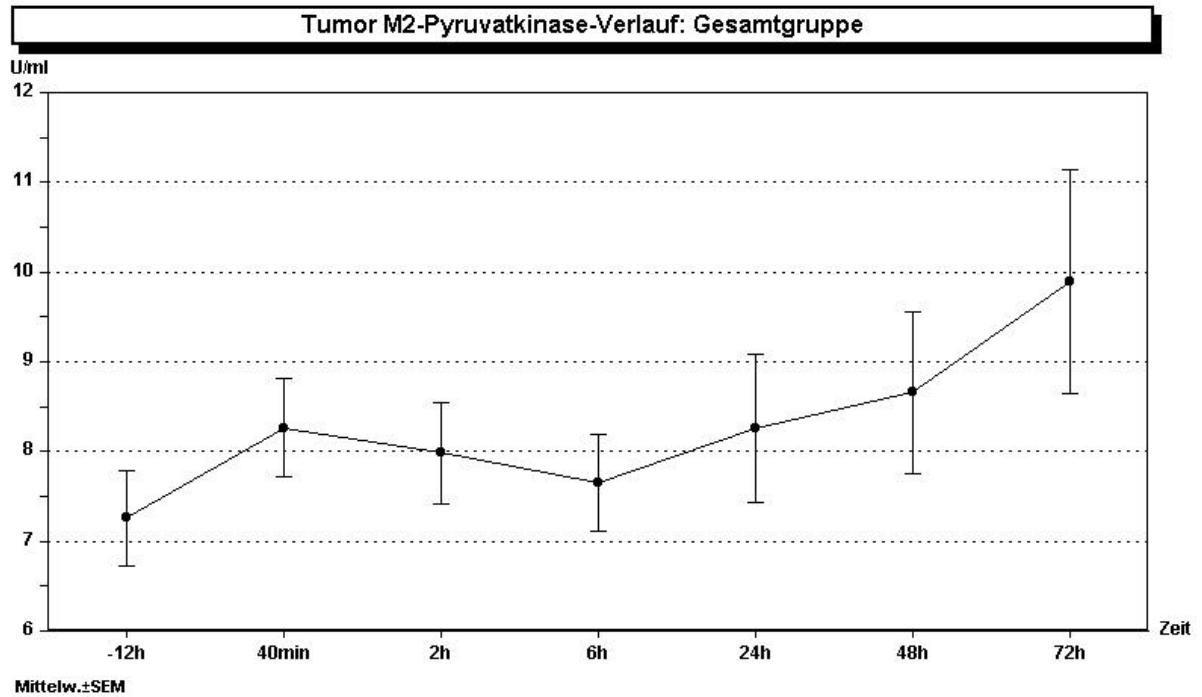
**Abbildung 6: a1-Antitrypsin-Verlauf der Gesamtgruppe**



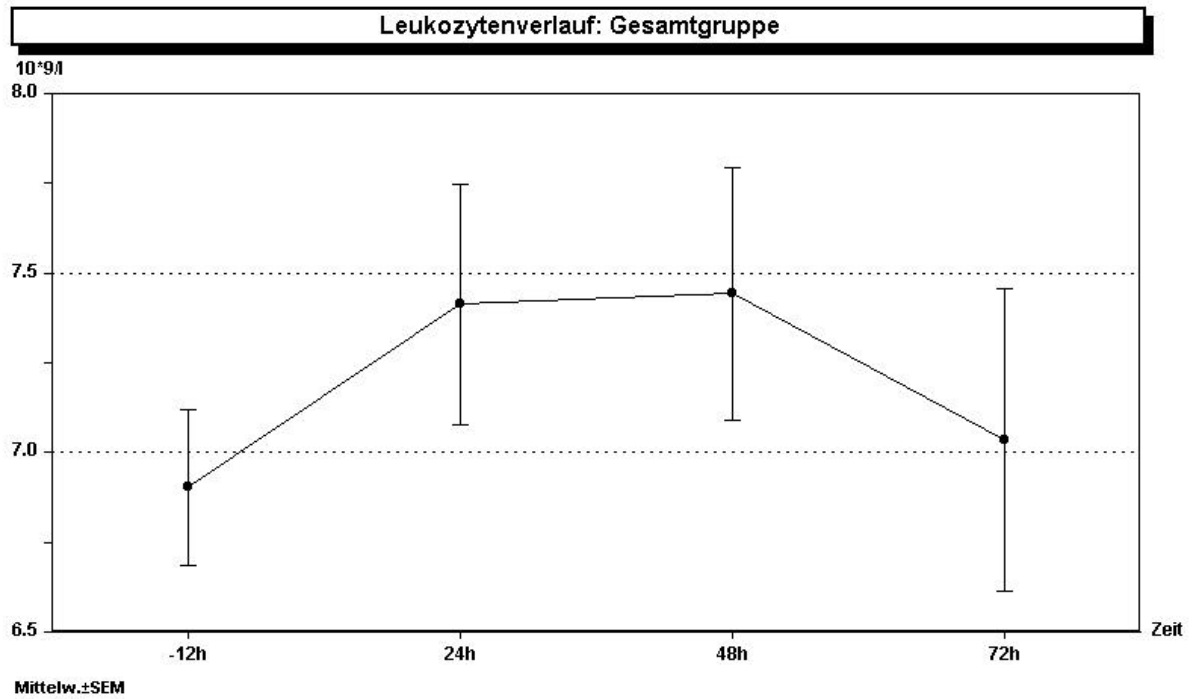
**Abbildung 7: a2-Makroglobulin-Verlauf der Gesamtgruppe**



**Abbildung 8: PMN-Elastase-Verlauf der Gesamtgruppe**



**Abbildung 9: Tumor M2-Pyruvatkinase-Verlauf der Gesamtgruppe**



j

**Abbildung 10: Leukozytenverlauf der Gesamtgruppe**

## 4.2 Sensitivität/Spezifität der frühen Pankreasenzymwerte

Wie bereits in Kapitel 4.1 festgestellt, zeigten alle drei Pankreasenzyme zum Zeitpunkt 6h ihre maximalen Werte. Lipase und Amylase waren dabei im zeitlichen Verlauf bereits zum Zeitpunkt 40min signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert. Elastase1 erbrachte hingegen keine signifikante Verlaufsänderung.

Es stellt sich die Frage, ob die frühen Zeitpunkte (40min und 2h) einen Hinweis auf das Risiko einer fortbestehenden Pankreasschädigung im Sinne einer anhaltenden oder zunehmenden Enzymerhöhung geben. Daher wurde überprüft, ob ein erhöhter Wert auch für nachfolgend erhöhte und ob ein normaler Wert für nachfolgend normale Enzymwerte steht. Es galt dabei jeder Verlauf ab 2h bzw. 6h als erhöht, wenn mindestens eines der drei Enzyme eine Erhöhung zeigte. Basierend auf diesen Überlegungen wurden die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten der drei Enzyme zu den Zeitpunkten 40min und 2h bestimmt. Dabei wurden bewußt nur die Patienten zur Analyse herangezogen, die nicht schon zum Zeitpunkt 0 über die Norm erhöhte Werte eines der drei Enzyme aufwiesen, weil bei ihnen ohnehin ein erhöhtes Risiko einer Pankreasschädigung nach ERCP/EST bestand. Somit kamen 53 Verläufe zur Auswertung.

Tabelle 9 gibt die Sensitivitäten und Spezifitäten der drei Enzyme wieder:

Enzym	Zeitpunkt	Sensitivität	Spezifität
Lipase	40min	59%	93%
	2h	76%	94%
Amylase	40min	28%	100%
	2h	62%	94%
Elastase1	40min	8%	100%
	2h	14%	100%

**Tabelle 9: Sensitivität und Spezifität einer frühen Enzymmessung für die Vorhersage einer persistierenden oder späteren Pankreasschädigung nach ERCP/EST**

Wie aus der Tabelle 9 ersichtlich, haben alle drei Enzyme eine sehr gute Spezifität von 93-100%. Die Lipase zeigt nach 2h das beste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. 76% der Patienten mit zu diesem Zeitpunkt erhöhter Lipase werden eine Erhöhung von mindestens einem der drei Enzyme zu späteren Zeitpunkten zeigen, und 94% der Patienten mit normaler Lipase nach 2h werden auch normale Enzymverläufe während der folgenden Zeitpunkte haben. Nach 40min sieht das Verhältnis nicht so gut aus, es sind nur 59% Sensitivität festzustellen bei allerdings annähernd gleich guter Spezifität (93%). Die relativ hohe Sensitivität nach 2h spiegelt die Einschätzungen von *Gottlieb et al.* [39], *Doppl et al.* [29], *LaFerla et al.* [62] und *Tulassay et al.* [111] wieder, die ebenfalls der Lipase die höchste Sensitivität für eine Pankreasschädigung zuschreiben und den 2h-Wert als geeigneten frühen Indikator ansehen.

Die Amylase bleibt bezüglich ihrer Sensitivität jeweils um mehrere Prozentpunkte hinter der Lipase zurück. Nach 40min liegt dies darin begründet, daß sie im Mittel erst nach 2h den ONW überschreitet, auch wenn sie bereits nach 40min signifikant über den Ausgangswerten liegt (s. Kapitel 4.1). Auch nach 2h zeigt sie weiterhin einen insgesamt trägeren Anstieg als die Lipase.

Die Elastase1 bringt mit einer äußerst geringen Sensitivität von 8% bzw. 14% keinen weiteren prognostischen Nutzen. Dies spiegelt die Tatsache wieder, daß der Elastase1-Verlauf in der Gesamtgruppe keine signifikante zeitliche Änderung gegenüber dem Ausgangswert aufweist.

Lipase soll daher im weiteren als Einteilungskriterium dienen, wenn es in Kapitel 4.3 darum geht, eine non-Pankreatitis-Gruppe differenzierter zu betrachten.

## 4.3 Blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

### 4.3.1 Definition

Bis heute existiert keine einheitliche Pankreatitisdefinition, weder nach morphologischen noch nach laboranalytischen Kriterien. Wie bereits in Kapitel 2.2.2 erwähnt, werden wir uns in dieser Arbeit an die Ergebnisse der Consensuskonferenz von 1990 in Durham halten [26]. Dadurch kommt in dieser Arbeit eine möglichst weit verbreitete und anerkannte Definition zum Einsatz, und die Ergebnisse werden mit anderen wichtigen Studien vergleichbar.

Die empfohlene post-ERCP/EST-Pankreatitisdefinition lautet wie folgt:

*Amylase > dreifache Norm über mindestens 24 Stunden*  
*und*  
*Abdominalschmerz über mindestens 24 Stunden*

Abdominalschmerz wurde in dieser Arbeit definiert als neu aufgetretener Schmerz oder als Zunahme eines bereits vor der Untersuchung vorhandenen leichteren Schmerzes und zu den jeweiligen Meßzeitpunkten abgefragt.

Legt man diese Definition zugrunde, so teilt sich unser Kollektiv auf in 9 Patienten mit und 62 Patienten ohne post-ERCP/EST-Pankreatitis mit einer Inzidenz der post-ERCP/EST-Pankreatitis von 12,7% (9 von 71 Patienten).

Wie ebenfalls in Kapitel 2 angesprochen, soll ein Schwerpunkt dieser Arbeit in der differenzierteren Betrachtung der inhomogenen Gruppe der Patienten ohne definitionsgemäße Pankreatitis liegen. Bisher wurden alle Patienten, die nicht der gewählten Pankreatitisdefinition genügten, als eine Einheit zusammengefaßt. Ein eventueller Enzymanstieg bei diesen Patienten wurde dabei als unbedeutend vernachlässigt. Inwieweit dieser Anstieg allerdings schon mit einer allgemeinen Entzündungsreaktion einhergeht und somit Hinweis auf eine, zwar geringgradigere, aber doch vorhandene entzündliche Pankreasschädigung ist, wurde bis dato nicht genauer untersucht.

Wir wählten die Lipase als das, unseres Erachtens nach, geeignetste Enzym zur Bildung zweier Untergruppen innerhalb der non-Pankreatitis-Gruppe, und zwar aufgrund der weitverbreiteten Einschätzung, daß die Lipase eine höhere Sensitivität als z.B. die Amylase für Enzymentgleisungen besitzt [29;39;62;111]. Die im vorherigen Abschnitt 4.2 beschriebenen Ergebnisse bestätigen diese Einschätzung.

Die resultierenden Untergruppen sollen infolge als „blande-Untergruppe“, als „peak-Untergruppe“ und als „Pankreatitis-Untergruppe“ bezeichnet werden. Legt man als Trennwert für die non-Pankreatitisfälle einen Lipaseanstieg über den dreifachen ONW fest, so ergibt sich folgende Verteilung:

	<b>Trennkriterien</b>	<b>Patientenzahl n</b>
<b>Blande-Untergruppe</b>	Lipase = dreifacher ONW	n = 41 (57,7%)
<b>Peak-Untergruppe</b>	Lipase > dreifacher ONW	n = 21 (29,6%)
<b>Pankreatitis-Untergruppe</b>	Amylase > dreifacher ONW + Abdominalschmerz über 24h	n = 9 (12,7%)

**Tabelle 10: Verteilung der Untergruppen**

Diese Verteilung entspricht einer Inzidenz von 29,6% für einen isolierten Enzymanstieg über den dreifachen ONW (21 von 71 Patienten).

### 4.3.2 Strukturgleichheit der Untergruppen

Bevor in den folgenden Kapiteln die einzelnen Laborparameter in den drei neu gebildeten Untergruppen analysiert werden, muß zunächst die annähernde Strukturgleichheit in den Gruppen überprüft werden, um etwaige Struktureinflüsse auf die zeitlichen Verläufe zu erkennen oder auszuschließen. Zur Untersuchung wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Es ergaben sich bei keinem der untersuchten Strukturmerkmale signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen. Man kann also von annähernder Strukturgleichheit ausgehen. Die Testergebnisse sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

	Chi-Quadrat-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test p-Werte
Alter	p=0.9928
Geschlecht	p=0.6784
Body-mass-index	p=0.6590
Maßnahme (ERCP oder EST)	p=0.5611
Untersuchungsdauer	p=0.9012
Anzahl der Pankreasanspritzungen	p=0.1185
KM-Menge Pankreasgangsystem	p=0.2135
KM-Menge gesamt	p=0.8242
KM-Abfluß	p=0.3514
Untersuchungsablauf	p=0.9083
Alkohol	p=0.7921
Alkoholsorte	p=0.7369
Papillenstenose	p=0.8868
Peripapilläres Divertikel	p=0.3161
Z.n. Cholezystektomie	p=0.0881
Cholezystolithiasis	p=0.3796
Choledocholithiasis	p=0.6642
Choledochussludge	p=0.5340

**Tabelle 11: Testergebnisse zur Strukturgleichheit der Untergruppen**

Die genauen Klasseneinteilungen der einzelnen Merkmale finden sich detailliert aufgeschlüsselt im Anhang 8.1.

Die Verteilung der durchgeführten Maßnahme (ERCP oder EST) in den drei Untergruppen sei hier noch etwas genauer betrachtet (Tabelle 12).

	ERCP		EST	
<b>Blande-Untergruppe</b>	n=15	37%	n=26	63%
<b>Peak-Untergruppe</b>	n= 9	43%	n=12	57%
<b>Pankreatitis-Untergruppe</b>	n= 2	22%	n= 7	78%

**Tabelle 12: Maßnahme in den Untergruppen**

Auch wenn sich die Maßnahmenverteilung zwischen den drei Untergruppen, wie in Tabelle 12 angegeben, nicht signifikant unterscheidet, so ist doch zu erkennen, daß in der Pankreatitis-Untergruppe im Vergleich zu den anderen beiden Untergruppen zumindest ein deutlich tendenzielles Übergewicht der EST vorliegt. Dies entspricht der Erkenntnis, daß die Inzidenz einer Pankreatitis nach EST über der nach ERCP liegt.

### 4.3.3 Betrachtung der blanden-Untergruppe

Zunächst werden in dieser Untergruppe die zeitlichen Einzelparameterverläufe analysiert. Analog zur Gesamtgruppe wird dazu ebenfalls der Friedman-Test und bei signifikanter Verlaufsänderung der Vorzeichenrangtest zum Vergleich der Einzelzeitpunkte mit dem Ausgangswert angewendet.

Für die blande-Gruppe ergaben sich folgende tabellarisch aufgelistete statistische Ergebnisse:

Parameter	Friedman-Test	Vorzeichenrangtest				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	n.s.					
Amylase	n.s.					
Elastase I	n.s.					
CRP	+++	n.s.	n.s.	n.s.	++	++
SAA	n.s.					
a1-AT	+++	++	++	++	n.s.	n.s.
a2-MG	+++	n.s.	++	n.s.	n.s.	n.s.
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	n.s.					
Leukozyten	n.s.					

**Tabelle 13: Friedman-Test und Vorzeichenrangtest: blande-Gruppe** (+ =  $p < 0.05$ , ++ =  $p < 0.01$ , +++ =  $p < 0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

Bei allen drei Pankreasenzymen zeigen sich keine signifikanten Verlaufsänderungen, was bei der Lipase natürlich aufgrund der angelegten Obergrenze (= dreifach ONW) im Prinzip zu erwarten war. Es untermauert aber auch, daß wie bereits in Kapitel 4.2 gezeigt, die Lipase die höchste Sensitivität für Entgleisungen hat und die anderen beiden Enzyme nicht zu einem alleinigen Ansteigen ohne gleichzeitigen Lipaseanstieg neigen. Keines der drei Enzyme verläßt in der blanden-Untergruppe im Mittel den Normbereich.

Bei den Entzündungsparametern fällt auf, daß das CRP auch in dieser Untergruppe einen signifikanten Anstieg nach 24h aufweist, tendenziell jedoch danach im Kurvenverlauf wieder rückläufig ist. Dieser Verlauf findet sich beim SAA hingegen nicht erneut, es bleibt durchgehend etwa auf dem Ausgangsniveau stehen. Beim a1-AT und beim a2-MG zeigen sich ähnliche Verläufe wie in der Gesamtgruppe, allerdings fällt der Abfall des a2-MG hier nicht so eindrucklich aus und ist nur zum Zeitpunkt 2h signifikant zum Ausgangswert. Hier sei erneut festgehalten, daß die Schwankungen von a1-AT und a2-MG allesamt im Mittel innerhalb der bekannten Normgrenzen stattfinden und somit diagnostisch wenig aussagekräftig sind.

Die übrigen Parameter (PMN-Elastase, Tu M2-PK und Leukozyten) verhalten sich analog zur Gesamtgruppe und sind im Verlauf nicht signifikant verändert.

Eine graphische Darstellung der einzelnen Verläufe findet sich in den Abbildungen von Kapitel 4.4 zusammen mit der peak-Untergruppe bzw. mit der Pankreatitis-Untergruppe auch in Kapitel 4.5.



#### 4.3.4 Betrachtung der peak-Untergruppe

Auch in der peak-Untergruppe werden die zeitlichen Einzelparameterverläufe zunächst mittels Friedman-Test und bei signifikanter Verlaufsänderung anhand des Vorzeichenrangtests zum Vergleich der Einzelzeitpunkte mit dem Ausgangswert analysiert. Für die peak-Gruppe ergaben sich dabei folgende tabellarisch aufgelistete statistische Ergebnisse:

Parameter	Friedman-Test	Vorzeichenrangtest				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	+++	++	++	++	++	++
Amylase	+++	++	++	++	++	++
Elastase I	+	n.s.	+	++	+	n.s.
CRP	+++	n.s.	n.s.	n.s.	++	++
SAA	+	n.s.	n.s.	n.s.	+	++
a1-AT	+++	++	n.s.	++	n.s.	n.s.
a2-MG	n.s.					
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Leukozyten	n.s.					

**Tabelle 14: Friedman-Test und Vorzeichenrangtest: peak-Gruppe** (+ =  $p < 0.05$ , ++ =  $p < 0.01$ , +++ =  $p < 0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

In der Definition der peak-Gruppe mitbegründet findet sich für Lipase ab dem Zeitpunkt 40min ein signifikant über der Norm und dem Ausgangswert liegender Anstieg. Gleiches zeigt sich für die Amylase. Die Elastase I ist ebenfalls stetig erhöht, liegt aber zu 40min und 48h noch, bzw. bereits wieder, innerhalb der Normgrenze. Maxima liegen erneut beim 6h-Wert.

Ebenso wie in der Gesamtgruppe, aber auch in der blanden Untergruppe, steigt CRP nach 24h signifikant an, fällt aber auch hier zumindest tendenziell nach 48h und 72h wieder ab. Dasselbe Verhalten zeigt im Gegensatz zur blanden Untergruppe jetzt auch das SAA. a1-AT fällt zwischen 40min und 6h ab, allerdings erneut innerhalb des bekannten Normbereiches. Für a2-MG, PMN-Elastase und Leukozyten findet sich keine signifikante Verlaufsänderung, und auch bei der Tu M2-PK geben weder der Einzelzeitpunktvergleich noch die graphische Darstellung einen genaueren Hinweis darauf, woher die Signifikanz im Friedman-Test kommt, sodaß hier keine genauere Interpretation möglich ist.

Für die peak-Untergruppe findet sich die graphische Darstellung der einzelnen Verläufe ebenfalls in den Abbildungen von Kapitel 4.4, bzw. mit der Pankreatitis-Untergruppe auch in Kapitel 4.5.

#### 4.3.5 Betrachtung der Pankreatitis-Untergruppe

Als dritte Untergruppe wird die Pankreatitis-Untergruppe durch Friedman-Test und ggf. Vorzeichenrangtest statistisch aufgearbeitet.

Dabei ergaben sich folgende tabellarisch aufgelistete statistische Ergebnisse:

Parameter	Friedman-Test	Vorzeichenrangtest				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	+++	+	++	++	++	+
Amylase	+++	+	++	++	++	++
Elastase1	+++	n.s.	n.s.	+	+	n.s.
CRP	+++	n.s.	n.s.	n.s.	++	++
SAA	+++	n.s.	n.s.	n.s.	++	++
a1-AT	+++	n.s.	n.s.	+	n.s.	n.s.
a2-MG	+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	+++	n.s.	n.s.	n.s.	++	++
Leukozyten	+++				++	+

**Tabelle 15: Friedman-Test und Vorzeichenrangtest: Pankreatitis-Gruppe** (+ =  $p < 0.05$ , ++ =  $p < 0.01$ , +++ =  $p < 0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

Im Hinblick auf die Enzyme ist festzustellen, daß in der Pankreatitis-Gruppe Amylase, Lipase und die Elastase1 signifikante Verlaufsveränderungen zeigen. Lipase und Amylase liegen zu jedem Zeitpunkt nach ERCP/EST im Mittel über der Norm, wohingegen Elastase1 ebenso wie in der peak-Untergruppe erst nach 6h und 24h über den ONW ansteigt und nach 48h auch bereits wieder im Normbereich liegt. Die maximalen Werte liegen für Lipase und Elastase1 wiederum bei 6h. Amylase zeigt eine Verschiebung des Maximums auf den 24h-Wert.

Bei den Entzündungsparametern zeigt sich für CRP und SAA ein ähnlicher qualitativer Verlauf wie in der Gesamtgruppe. Beide Laborparameter liegen nach 24h und 48h signifikant über den jeweiligen Ausgangswerten und steigen hier nach 72h tendenziell weiter an. a1-AT und a2-MG weisen im Friedman-Test eine signifikante Verlaufsveränderung auf. Diese läßt sich bei a2-MG im graphischen Verlauf an einem stetigen Absinken festmachen aber im Einzelzeitpunktvergleich nicht genau bestätigen. a1-AT hingegen sinkt zum 6h-Wert hin erneut ab und ist zu diesem Zeitpunkt niedriger als vor ERCP/EST, um dann nachfolgend wieder anzusteigen. Auch in der Pankreatitis-Gruppe liegen die Schwankungen beider Parameter wieder durchgehend im jeweiligen Normbereich. Tu M2-PK und Leukozyten weisen Verlaufsänderungen auf, die sich im Vorzeichenrangtest in signifikanten Anstiegen zu den Zeitpunkten 24h und 48h widerspiegeln und vergleichbar mit den CRP- und SAA-Verläufen sind. Die PMN-Elastase zeigt dagegen auch in dieser Untergruppe keine statistisch signifikante Änderung im Verlauf, auch wenn sie tendenziell bei den Pankreatitispatienten nach 24h ansteigt.

Die graphische Darstellung dieser eben beschriebenen Verläufe findet sich im Kapitel 4.5.

#### 4.4 Vergleich: blande- mit peak-Untergruppe

Nach der getrennten Beschreibung der Parameterverläufe in den beiden Untergruppen sollen nun die einzelnen zeitlichen Verläufe mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung (ANOVA) analysiert und bei signifikanten Unterschieden die Einzelzeitpunkte zwischen den beiden Gruppen durch zweiseitigen Wilcoxon-Test miteinander verglichen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde bei der ANOVA aus den in Kapitel 3.4 beschriebenen Gründen auf  $p=0.005$  herabgesetzt. Die folgende Tabelle 16 gibt sowohl die Ergebnisse der ANOVA als auch gegebenenfalls der zugehörigen Wilcoxon-Tests für die einzelnen Laborwerte wieder.

Parameter	ANOVA	zweiseitiger Wilcoxon-Test				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Amylase	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Elastase1	+++	+++	+++	+++	+++	n.s.
CRP	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+
SAA	+++	n.s.	n.s.	n.s.	+	n.s.
a1-AT	n.s.					
a2-MG	n.s.					
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	n.s.					
Leukozyten	n.s.					

**Tabelle 16: ANOVA und Wilcoxon-Test: blande- gegen peak-Untergruppe** (+ =  $p<0.05$ , ++ =  $p<0.01$ , +++ =  $p<0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

Die Pankreasenzyme zeigen alle drei ein hochsignifikantes Ergebnis, was den Vergleich der zeitlichen Verläufe angeht. Lipase und Amylase liegen dabei in der peak-Gruppe bereits nach 40min sowohl signifikant über den Werten der blanden-Gruppe als auch über der Norm. Dieses Verhältnis bleibt bis einschließlich dem 48h-Wert erhalten. Elastase1 hingegen ist zwar auch nach 40min in der peak-Gruppe signifikant höher, übersteigt die Normgrenze allerdings im Mittel erst nach 2h. Nach 48h ist außerdem kein Unterschied mehr zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. Graphisch finden sich die jeweils korrespondierenden Verläufe in den Abbildungen 11-13.

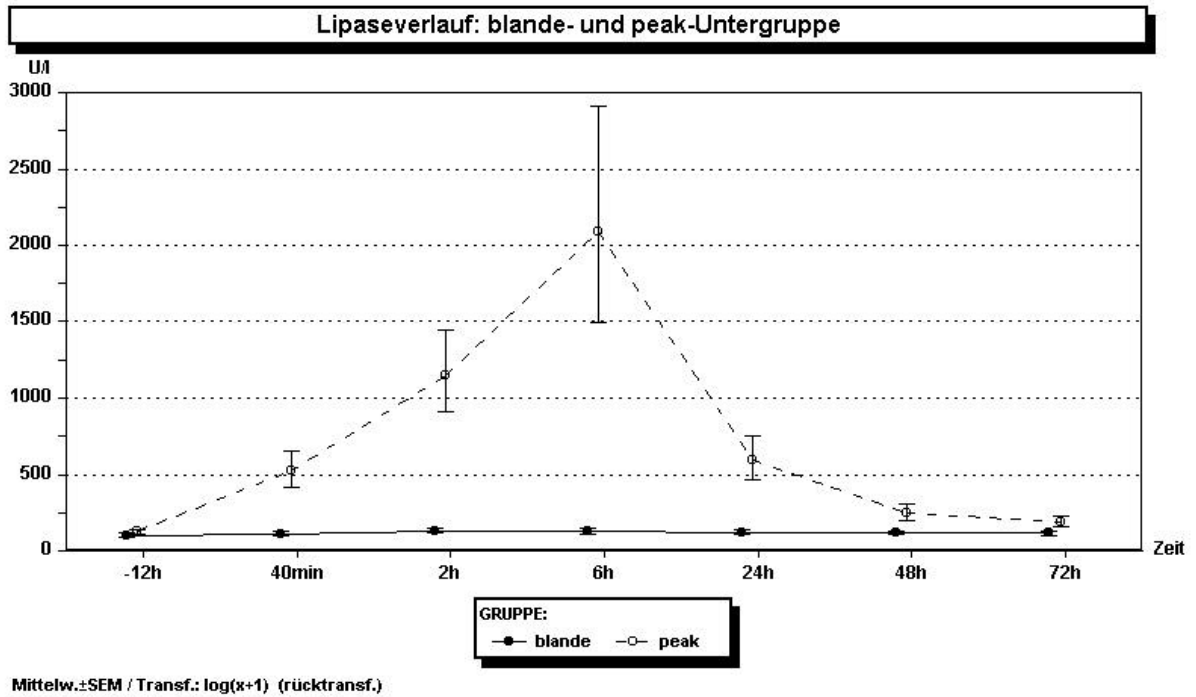


Abbildung 11: Lipaseverläufe: blande- und peak-Untergruppe

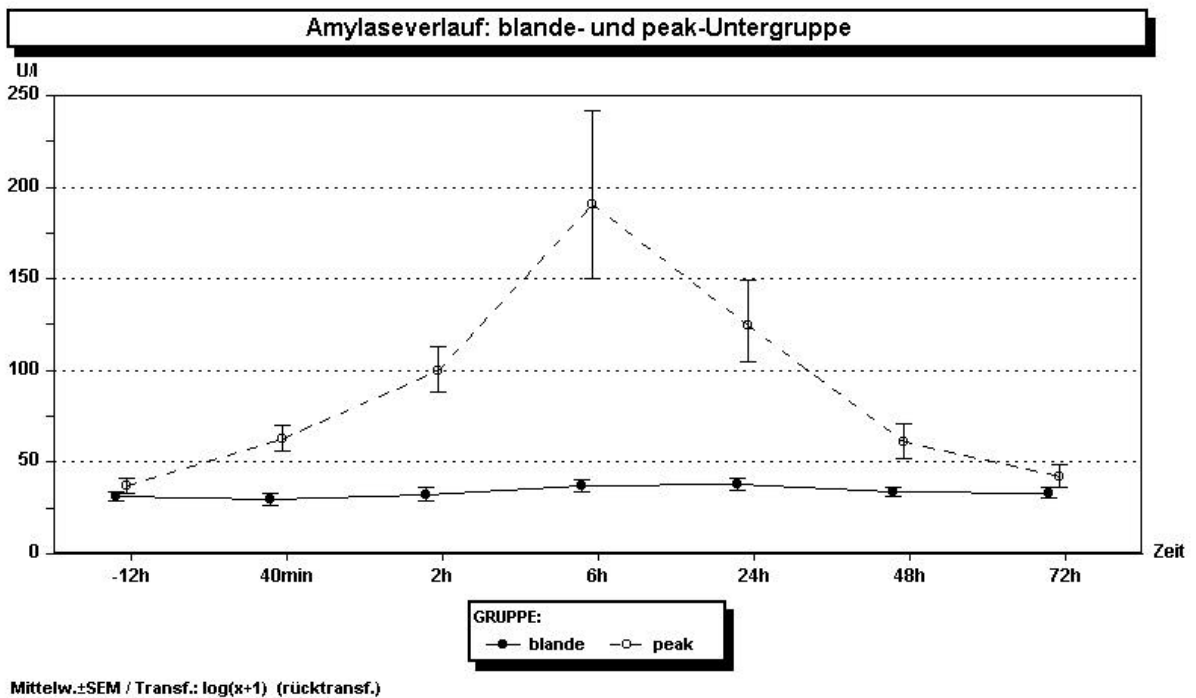
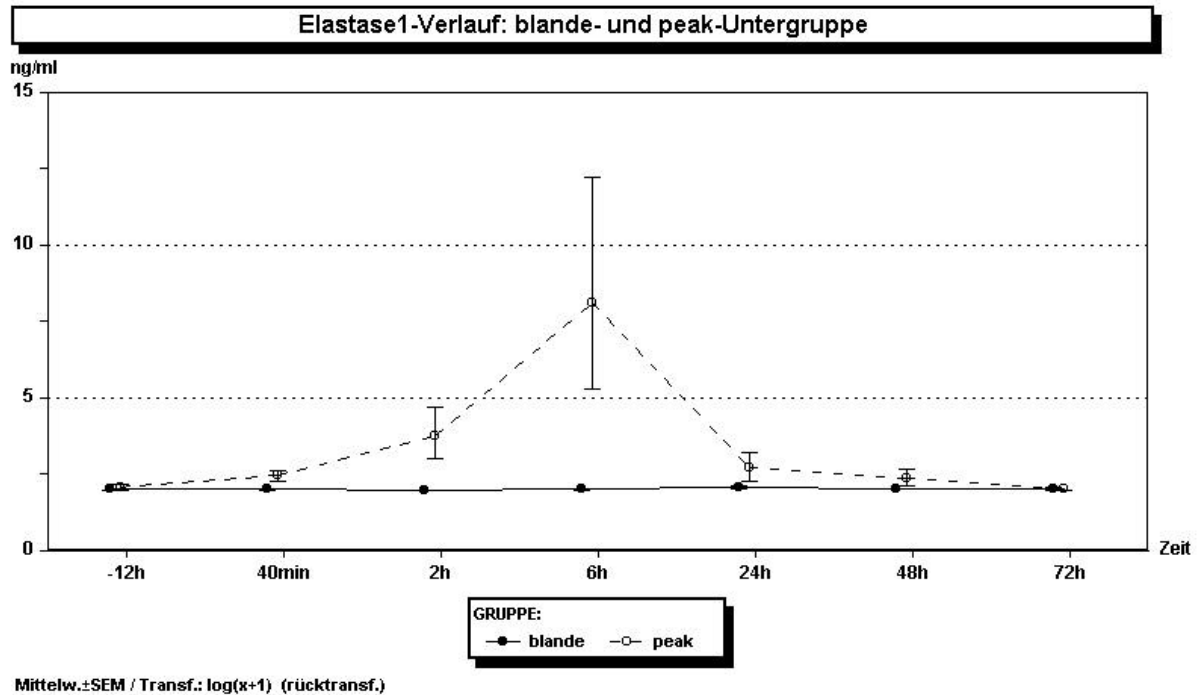


Abbildung 12: Amylaseverläufe: blande- und peak-Untergruppe



**Abbildung 13: Elastase1-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe**

Schaut man sich den Vergleich zwischen den Entzündungsparametern der beiden Untergruppen an, so findet sich lediglich beim CRP und dem SAA ein Verlaufsunterschied in der ANOVA, nicht aber bei a1-AT, a2-MG, PMN-Elastase, Tu M2-PK und Leukozyten, die somit offensichtlich allesamt nicht zwischen blander- und peak-Untergruppe differenzieren können. CRP hingegen zeigt im Einzelzeitpunktvergleich nach 48h einen stärkeren Anstieg in der peak-Gruppe, SAA bereits nach 24h, mit einer Fortsetzung dieses Trends zum Zeitpunkt 48h, der allerdings keine statistische Signifikanz mehr erreicht.

CRP und SAA differenzieren also zwischen den beiden Subgruppen statistisch signifikant, d.h. ein deutlicher Enzymanstieg nach ERCP/EST (wie in Kapitel 4.3.1 definiert mit einer Lipase über den dreifachen ONW) ist mit einer ausgeprägteren allgemeinen Entzündungsreaktion verbunden als dies bei normalen oder nur geringfügig erhöhten Enzymenverläufen der Fall ist. Der 72h-Wert läßt tendenziell allerdings erkennen, daß sich dieser Unterschied infolge wieder verringert.

Nachfolgend werden die Entzündungsparameter der beiden Untergruppen graphisch gegenübergestellt (s.Abb.14-20).

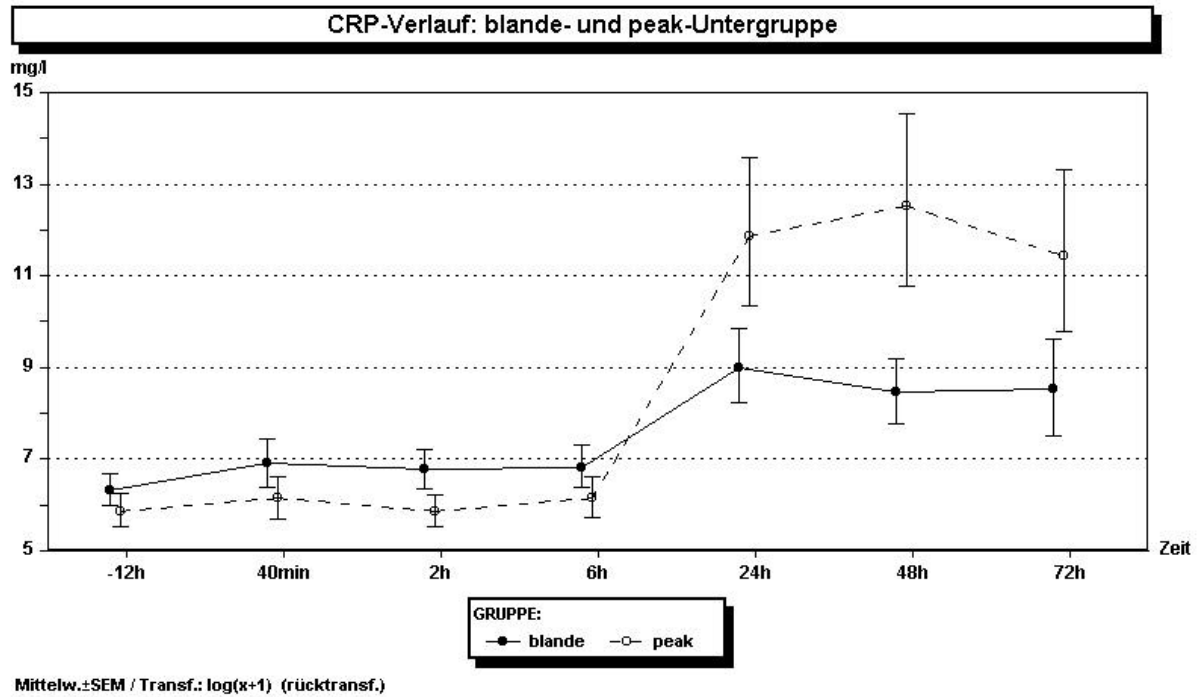


Abbildung 14: CRP-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe

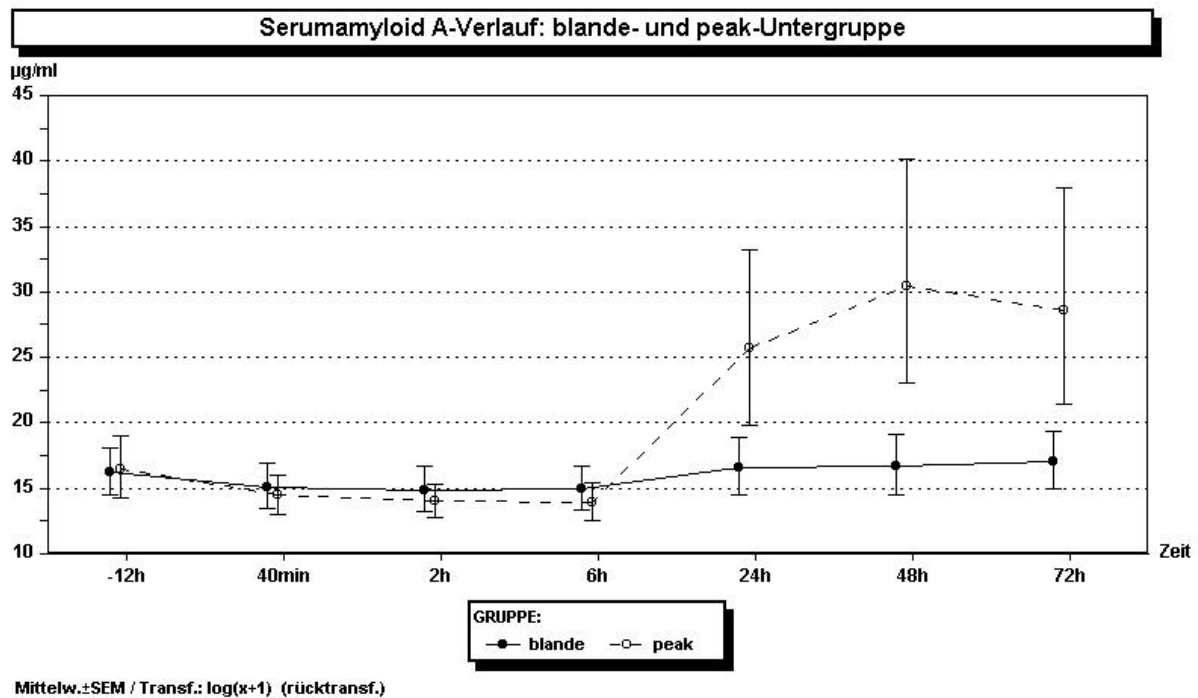


Abbildung 15: SAA-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe

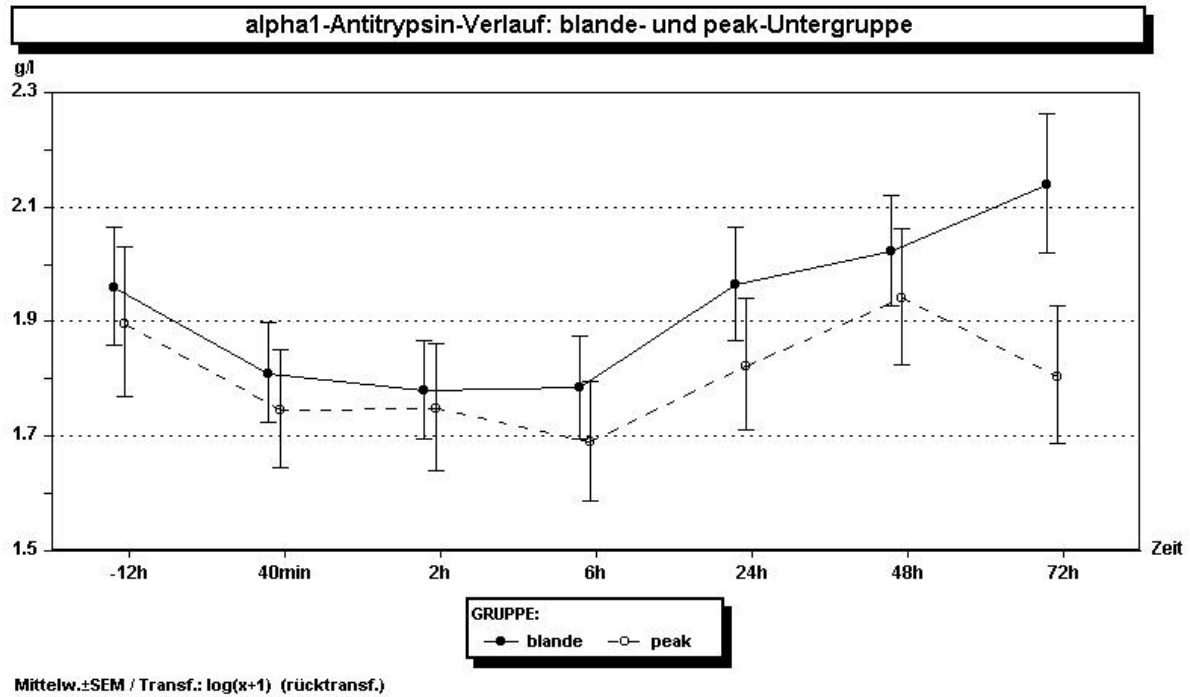


Abbildung 16: a1-Antitrypsin-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe

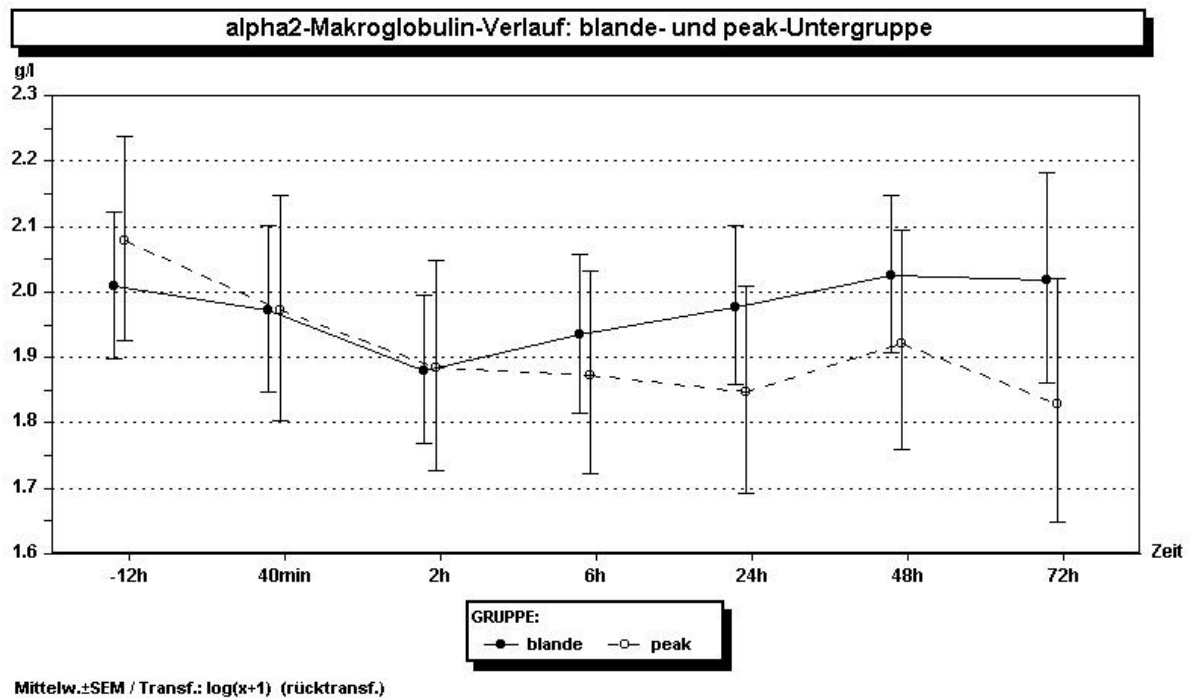
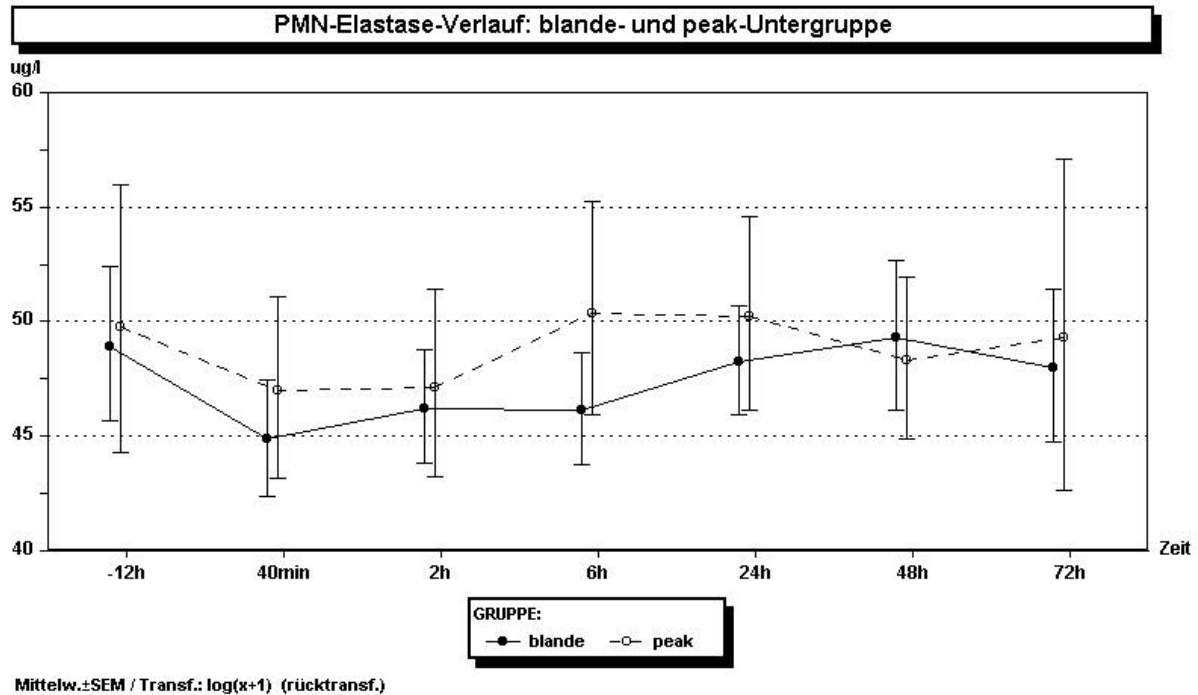
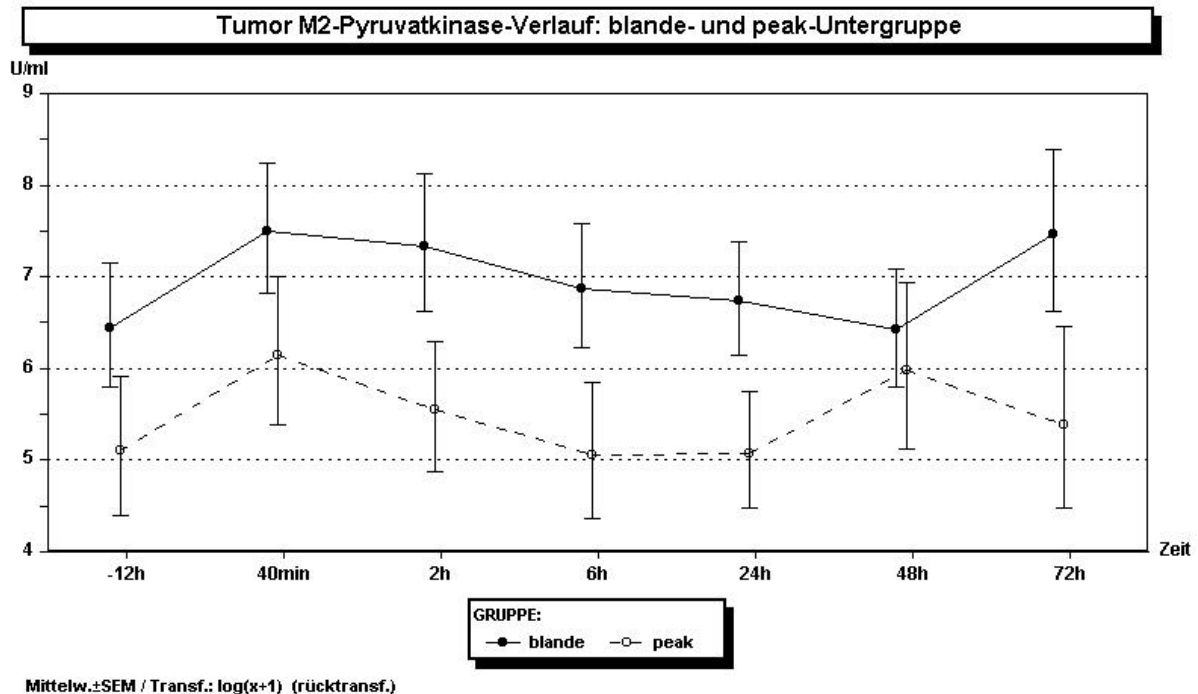


Abbildung 17: a2-Makroglobulin-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe

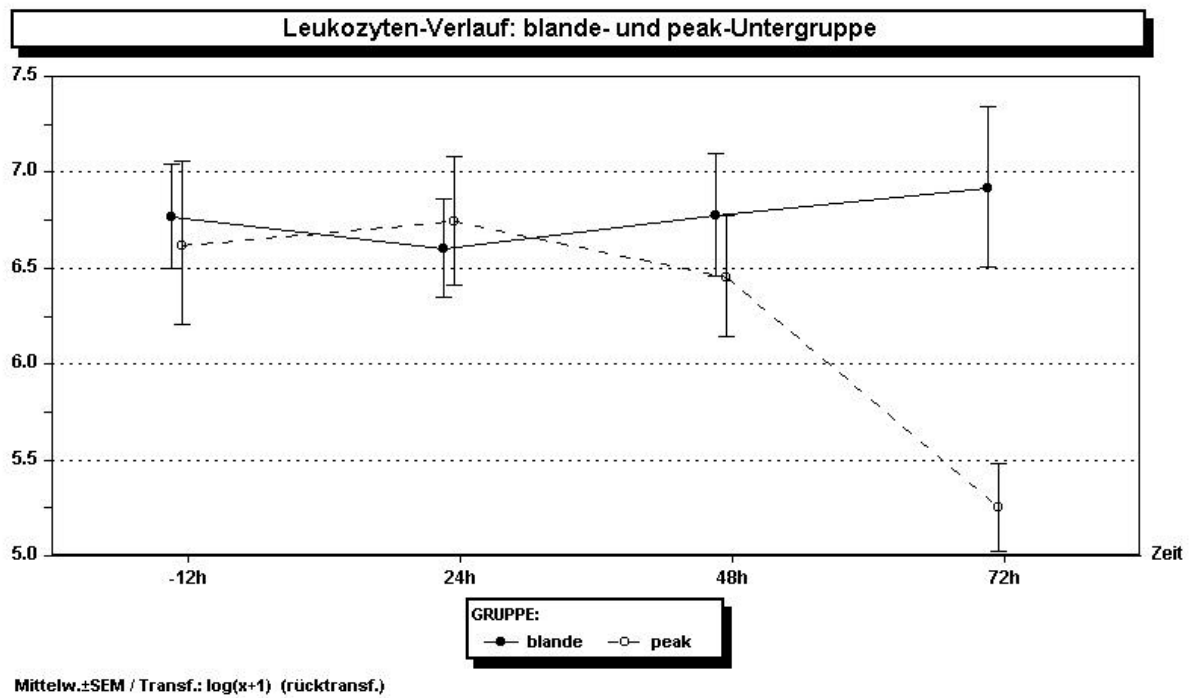


**Abbildung 18: PMN-Elastaseverläufe: blande- und peak-Untergruppe**



**Abbildung 19: Tu M2-Pyruvatkinase-Verläufe: blande- und peak-Untergruppe**





**Abbildung 20: Leukozytenverläufe: blande- und peak-Untergruppe**

## 4.5 Vergleich: peak- mit Pankreatitis-Untergruppe

Nachfolgend werden nun auch bei der peak- und der Pankreatitis-Untergruppe die einzelnen zeitlichen Verläufe mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung (ANOVA) analysiert und bei signifikanten Unterschieden die Einzelzeitpunkte zwischen den beiden Gruppen durch zweiseitigen Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde auch hier bei der ANOVA aus den in Kapitel 3.4 beschriebenen Gründen auf  $p=0.005$  herabgesetzt. Die folgende Tabelle 17 gibt sowohl die Ergebnisse der ANOVA als auch gegebenenfalls der zugehörigen Wilcoxon-Tests für die einzelnen Laborwerte wieder.

Parameter	ANOVA	Zweiseitiger Wilcoxon-Test				
		40min	2h	6h	24h	48h
Lipase	+++	n.s.	n.s.	n.s.	+++	n.s.
Amylase	+++	n.s.	n.s.	+	+++	++
Elastase1	n.s.					
CRP	+++	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+
SAA	n.s.					
? 1-AT	n.s.					
? 2-MG	n.s.					
PMN	n.s.					
Tu M2-PK	+++	n.s.	n.s.	+	+++	+
Leukozyten	+++				+++	+++

**Tabelle 17: ANOVA und Wilcoxon-Test: peak- gegen Pankreatitis-Untergruppe** (+ =  $p<0.05$ , ++ =  $p<0.01$ , +++ =  $p<0.005$ , n.s. = nicht signifikant)

Hinsichtlich der Pankreasenzyme sind diesmal nur Lipase und Amylase in den beiden Subgruppen different. Lipase ist dabei erst nach 24h in der Pankreatitis-Gruppe stärker erhöht, wohingegen Amylase bereits nach 6h in der Pankreatitis-Gruppe signifikant höher liegt. Amylase bleibt bis zum 48h-Wert signifikant, Lipase tendenziell in der Pankreatitis-Untergruppe höher. Elastase1 ist nicht in der Lage, statistisch signifikant zwischen den beiden Subgruppen zu differenzieren, auch wenn sich graphisch eine Tendenz dahingegen andeutet. Die Abbildungen 21-23 geben die zeitlichen Verläufe der beiden Untergruppen wieder und sind zum Vergleich auch noch ergänzt durch die Verläufe der blanden Untergruppe.

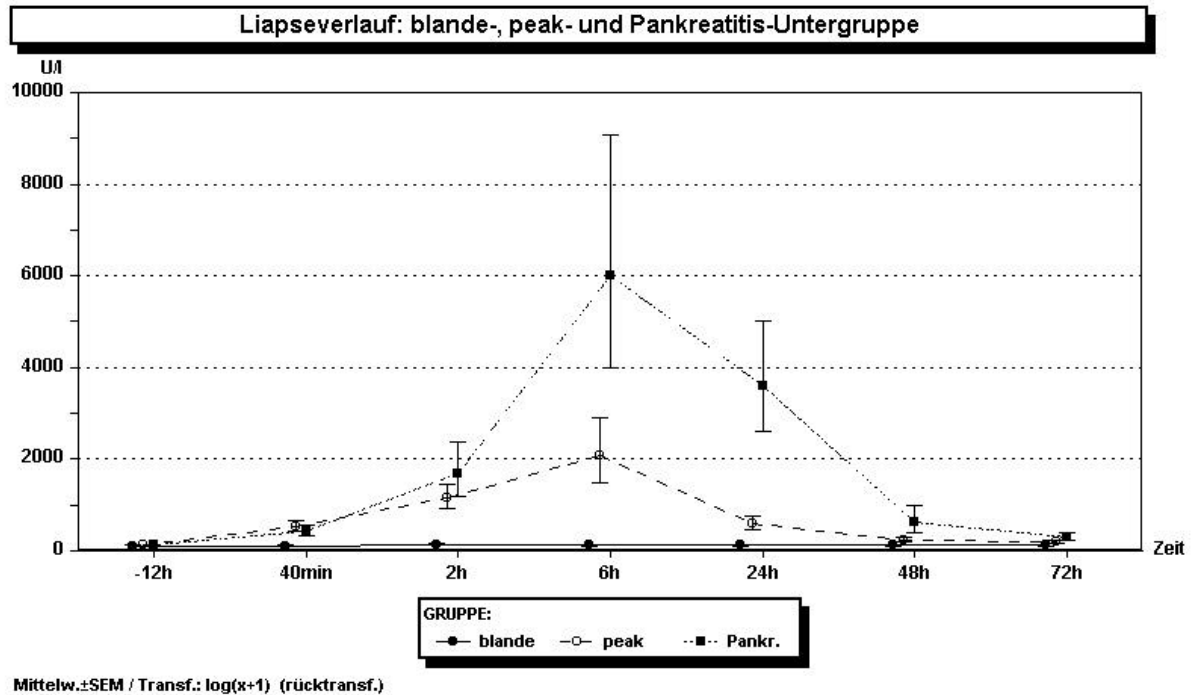


Abbildung 21: Lipaseverläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

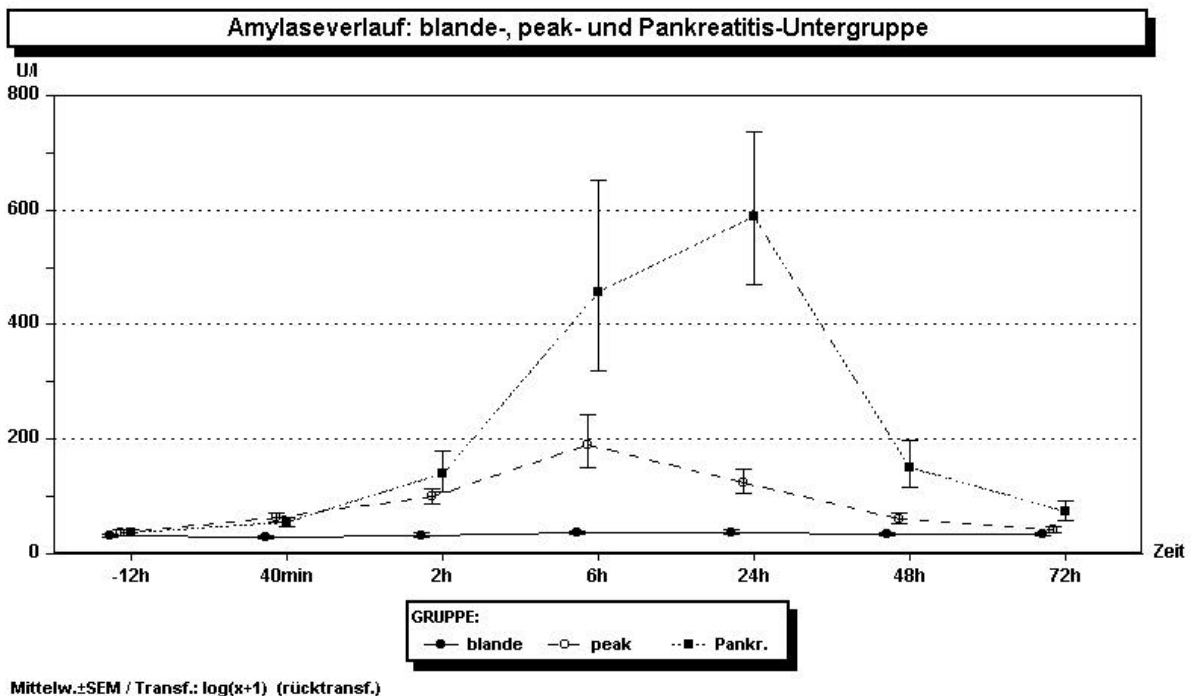
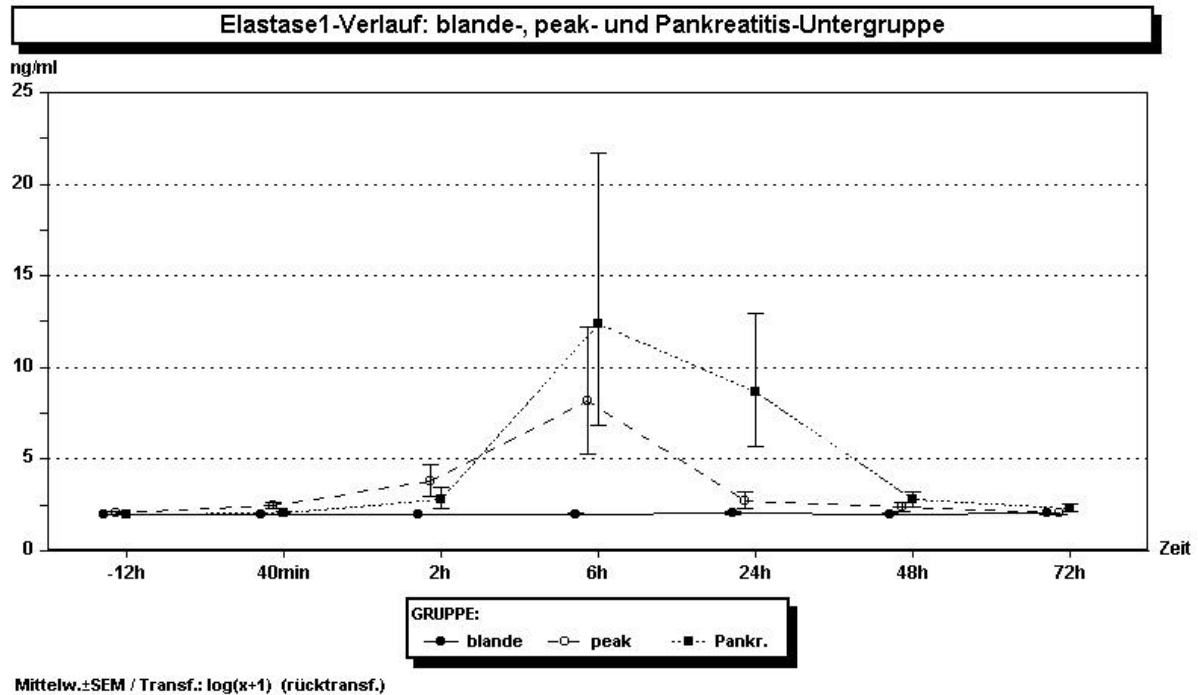


Abbildung 22: Amylaseverläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

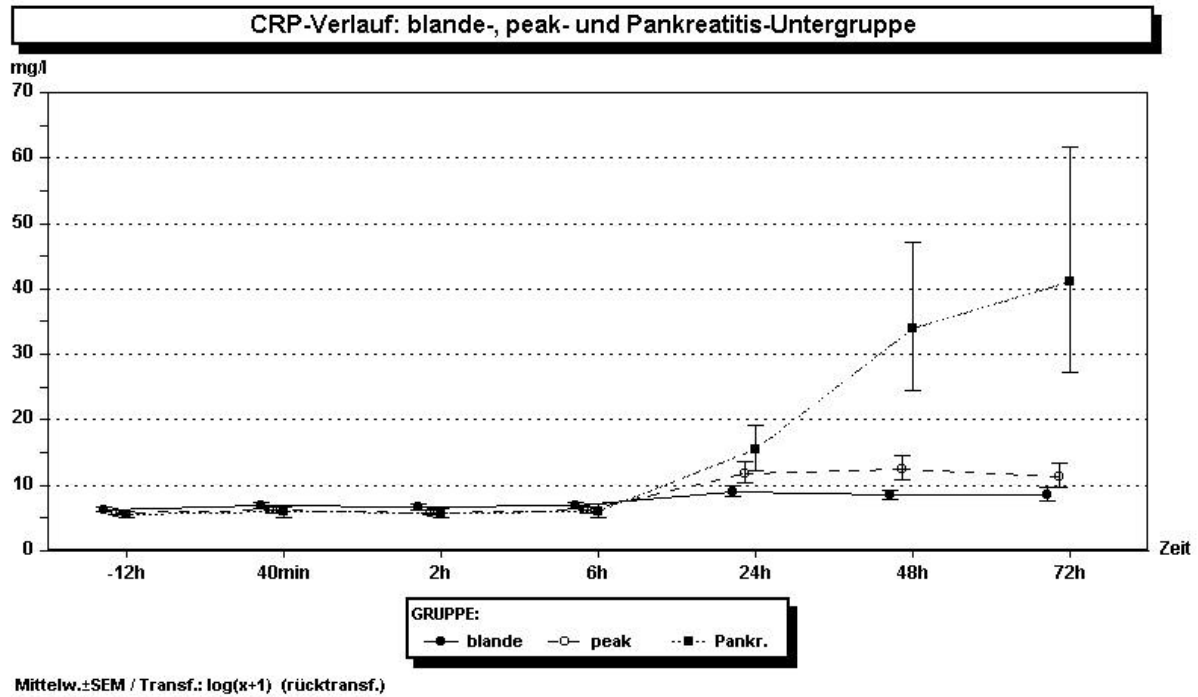


**Abbildung 23: Elastase1-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe**

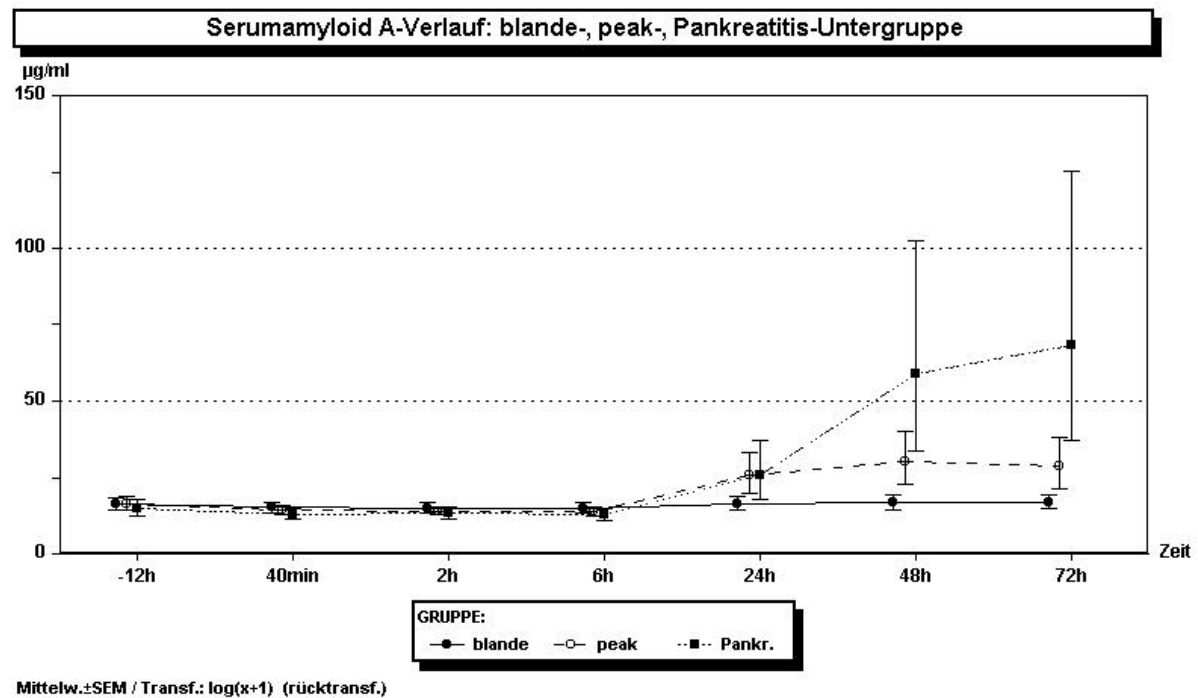
Bei den Entzündungsparametern sind das CRP, aber auch die Tu M2-PK und die Leukozyten in der Lage, zwischen beiden Untergruppen zu differenzieren. CRP schafft dies erst nach 48h, die Leukozyten bereits nach 24h, und die Tu M2-PK scheint sogar schon nach 6h signifikant höher in der Pankreatitis-Gruppe anzusteigen.

SAA,  $\alpha$ 1-AT,  $\alpha$ 2-MG und die PMN-Elastase zeigen demgegenüber keine statistisch signifikanten zeitlichen Verlaufsänderungen. Schaut man sich die graphischen Verläufe an, so scheinen allerdings auch SAA nach 48h und PMN-Elastase tendenziell schon nach 24h in der Pankreatitis-Gruppe höher zu liegen als in der peak-Gruppe.

In den Abbildungen 24-30 sind die Verläufe der Entzündungsparameter ebenso wie zuvor die der Enzyme zusammenfassend für alle drei Untergruppen bildlich dargestellt.



**Abbildung 24: CRP-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe**



**Abbildung 25: SAA-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe**

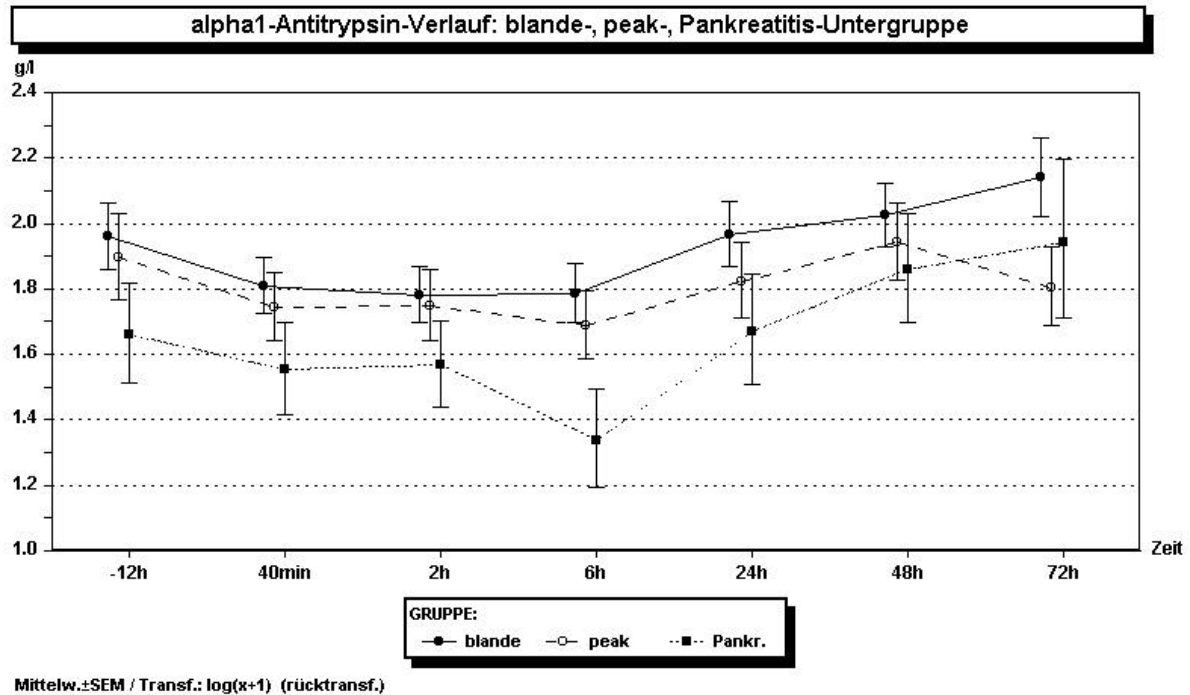


Abbildung 26: a1-Antitrypsin-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

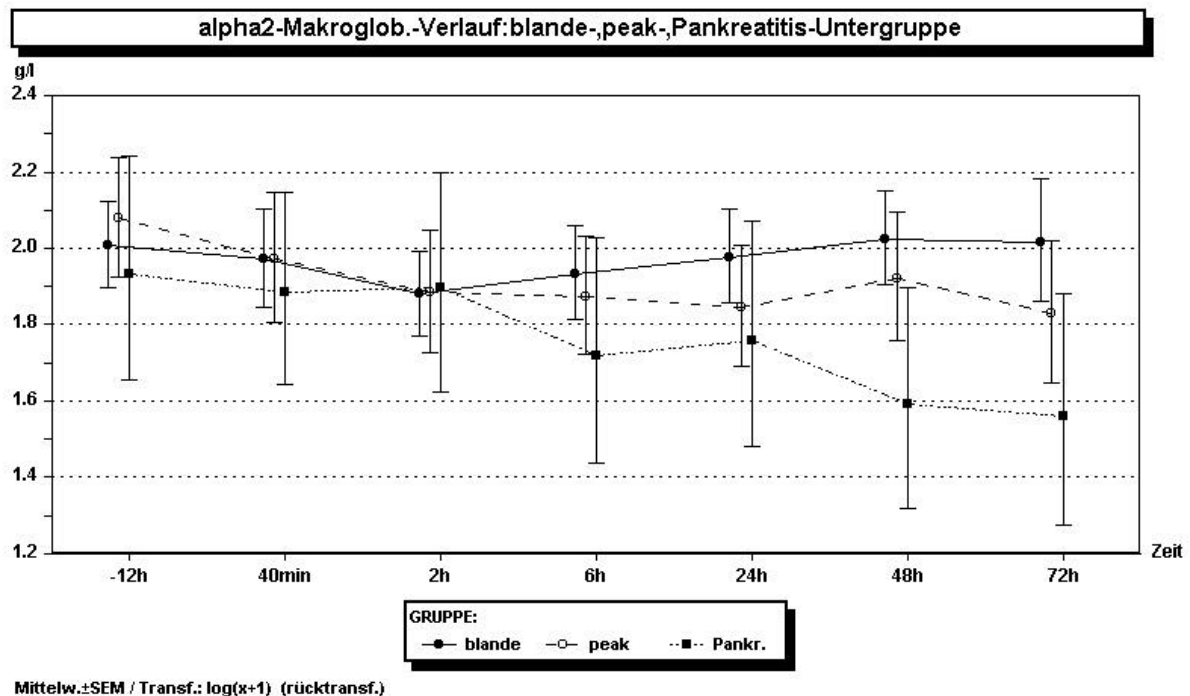


Abbildung 27: a2-Makroglobulin-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

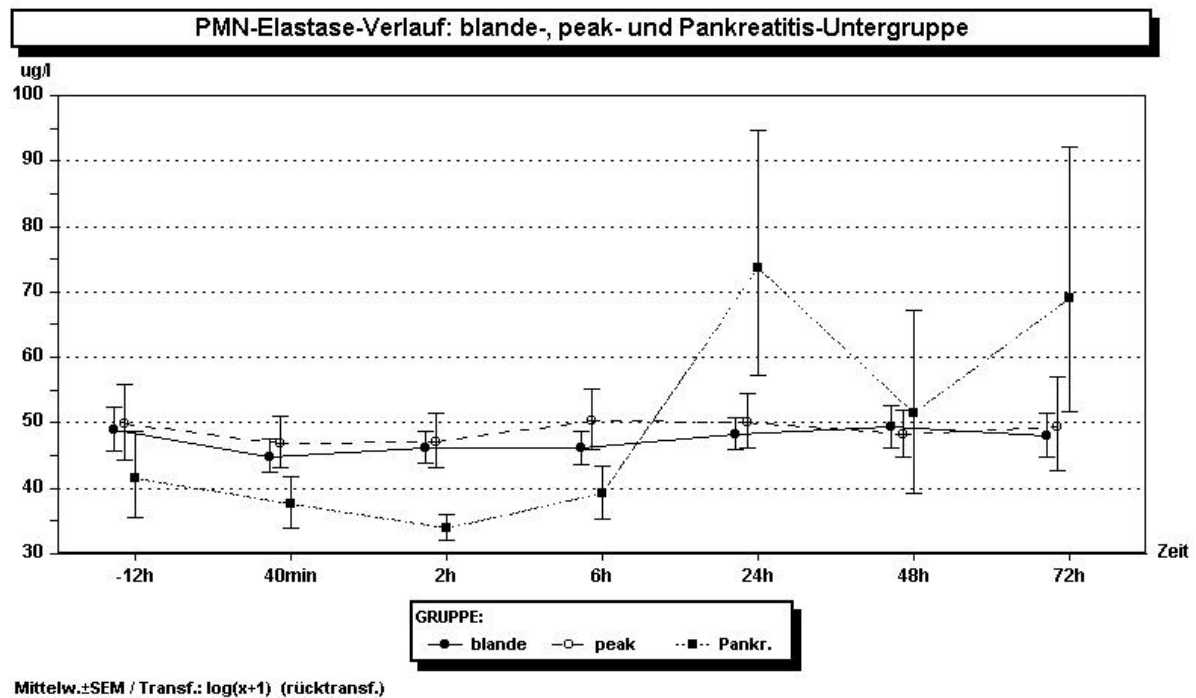


Abbildung 28: PMN-Elastase-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe

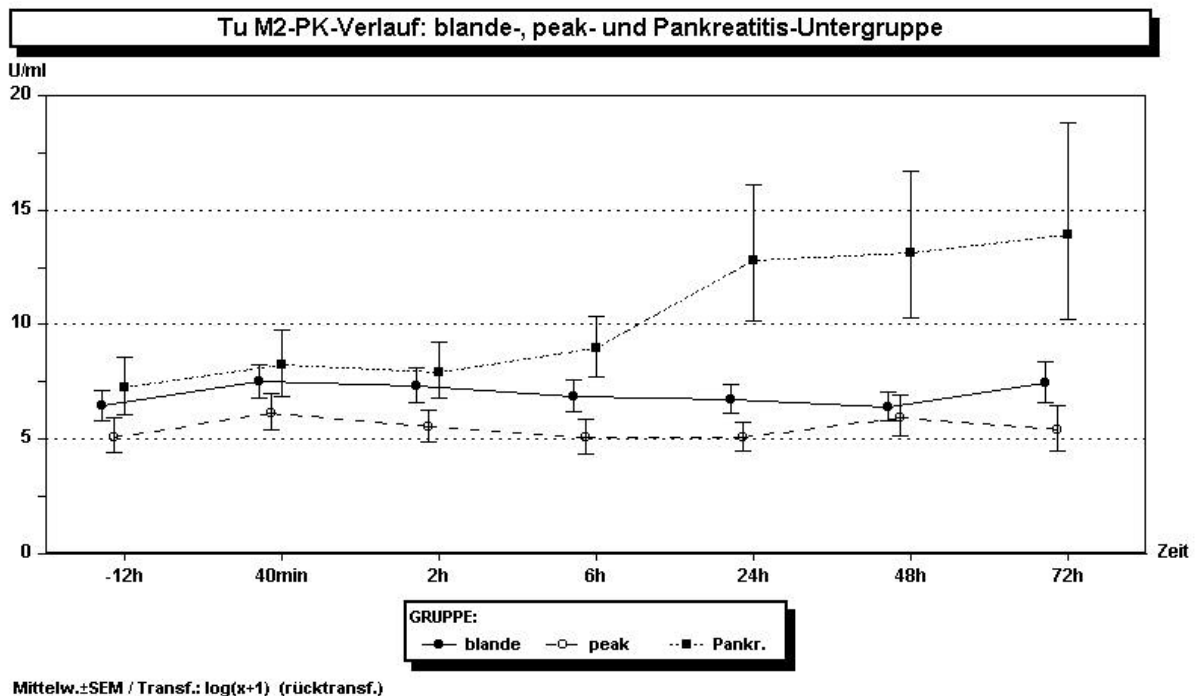
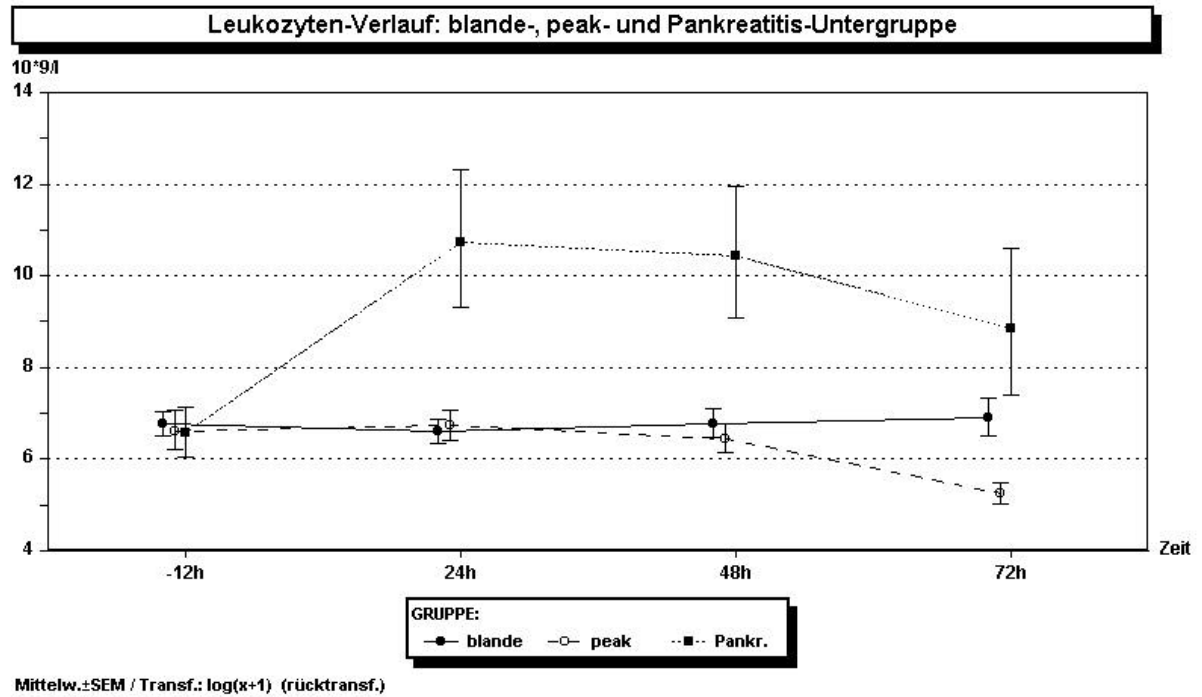


Abbildung 29: Tu M2-Pyruvatkinase-Verläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe



**Abbildung 30: Leukozytenverläufe: blande-, peak- und Pankreatitis-Untergruppe**



## 4.6 Diagnostischer Nutzen der Entzündungsparameter

Die in dieser Arbeit verwendete Pankreatitisdefinition anhand des Amylasewertes in Verbindung mit abdominellen Schmerzen gibt dem Kliniker zwar einen einfachen Algorithmus zur Erkennung einer post-ERCP-EST-Pankreatitis an die Hand. Dennoch wäre es hilfreich, weitere Parameter zu erarbeiten, die eventuell die Diagnose stützen können oder eine frühzeitige Erkennung von Risikopatienten ermöglichen.

In diesem Kapitel soll geprüft werden, ob die bestimmten Entzündungsparameter dem Kliniker eine zusätzliche Entscheidungshilfe geben können und zwar gezielt bei den Patienten, die einen Enzymanstieg zeigen. Daher werden nachfolgend die peak- und die Pankreatitis-Untergruppen genauer diesbezüglich analysiert.

### 4.6.1 PMN-Elastase, SAA, a1-AT und a2-MG

PMN-Elastase, Serumamyloid-A, a1-Antitrypsin und a2-Makroglobulin zeigten in der in Kapitel 4.5 beschriebenen Varianzanalyse keine relevanten Verlaufsunterschiede zwischen der peak- und der Pankreatitis-Untergruppe. Somit ist es nicht sinnvoll, diese Parameter weitergehend hinsichtlich eines diagnostischen Nutzens zu bearbeiten.

### 4.6.2 CRP, Tu M2-PK und Leukozyten

Beim CRP, der Tumor M2-Pyruvatkinase und den Leukozyten fand sich, wie in Kapitel 4.5 beschrieben, ein signifikanter Verlaufsunterschied zwischen peak- und Pankreatitis-Untergruppe, sodaß hier eine genauere Analyse sinnvoll erscheint.

Nachfolgend sollen die jeweilige Sensitivität und Spezifität für die drei Laborparameter berechnet werden, und zwar für die Zeitpunkte, an denen der Einzelzeitpunktvergleich, wie in Kapitel 4.5 beschrieben, einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untergruppen ergeben hat.

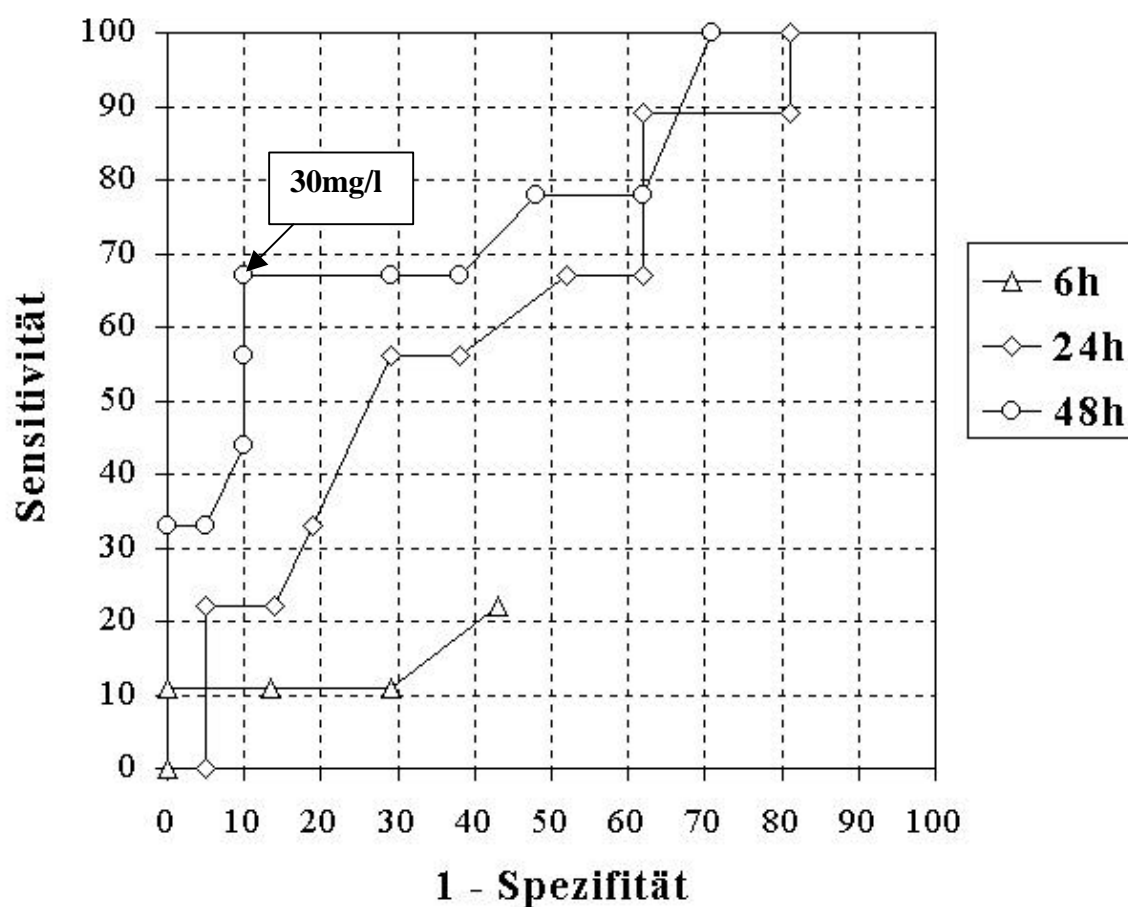
Zur Bestimmung des optimalen Sensitivitäts-/ Spezifitätsverhältnisses wurde ein geeigneter cut-off mittels ROC-Kurvenanalyse ermittelt.

Für das CRP wurde der Zeitpunkt 5=48h ausgewertet, da erst hier ein signifikanter Unterschied zwischen peak- und Pankreatitis-Untergruppe vorlag. Der cut-off wurde dabei auf =30mg/l festgelegt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 18 wiedergegeben. In der nachfolgenden Abbildung 31 finden sich die ROC-Kurven sowohl des 48h-Zeitpunktes als auch der Zeitpunkte 6h und 24h, an denen gut zu erkennen ist, daß es nicht sinnvoll ist, Berechnungen auch mit den Zeitpunkten durchzuführen, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen zeigten.

CRP	40min	2h	6h	24h	48h
best-cut-off					=30 mg/l
Sensitivität					67%
Spezifität					90%

**Tabelle 18: CRP – Sensitivität/Spezifität für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

## CRP: ROC-Kurve



**Abbildung 31: CRP - ROC-Kurven für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

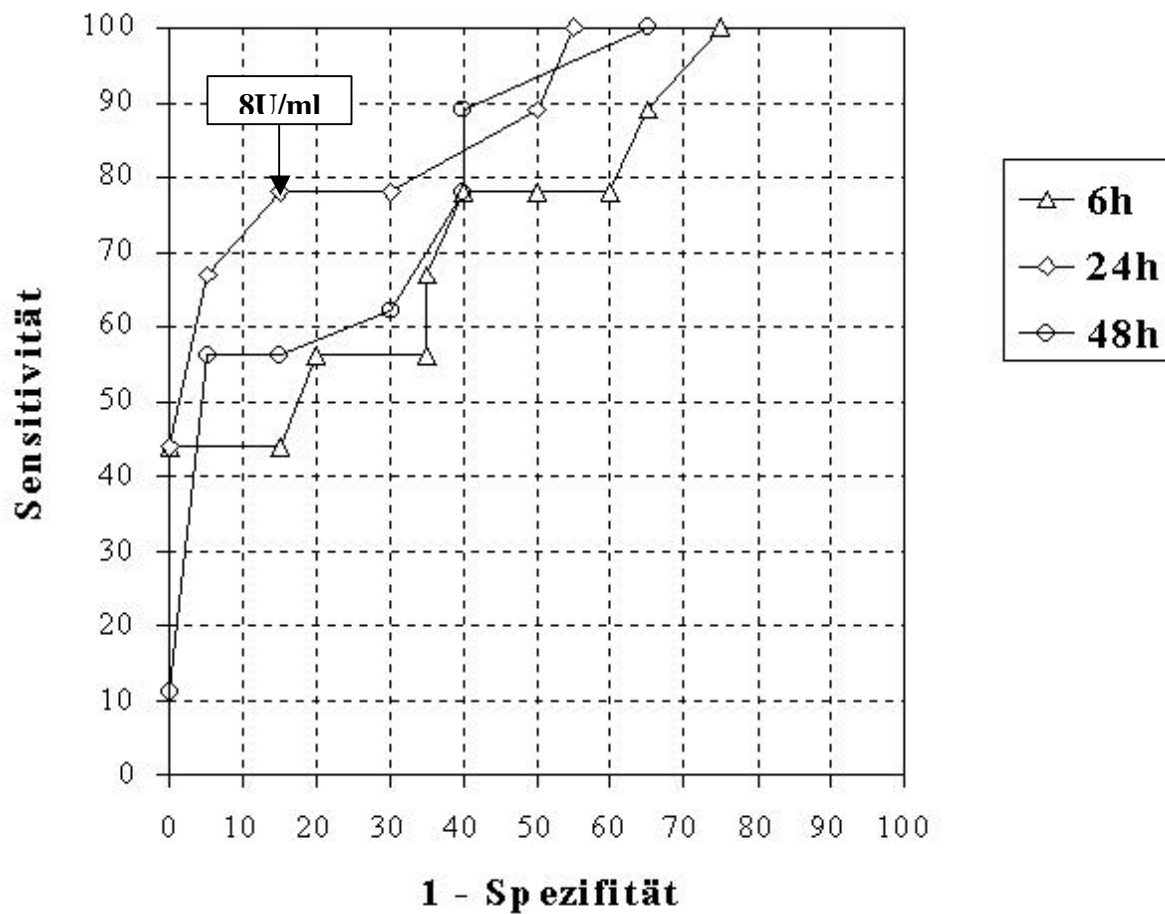
Bei einer sehr guten Spezifität von 90% ergibt sich für das CRP nur eine Sensitivität von 67% bei einem optimalen cut-off von  $\approx 30\text{mg/l}$  nach 48h. Daß das Sensitivitäts-/Spezifitätsverhältnis zu den früheren Zeitpunkten noch ungünstiger ist, zeigen die entsprechenden ROC-Kurven.

Bei der Tu M2-PK waren die Zeitpunkte 3-5 signifikant unterschiedlich, so daß für alle drei mittels ROC-Kurvenanalyse jeweils ein geeigneter cut-off festgelegt wurde. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 19 wiedergegeben. Anschließend sind erneut für die drei Zeitpunkte die ROC-Kurven in Abbildung 32 dargestellt.

Tu M2-PK	40min	2h	6h	24h	48h
best-cut-off			$\approx 7\text{ U/ml}$	$\approx 8\text{ U/ml}$	$\approx 7\text{ U/ml}$
Sensitivität			78%	78%	89%
Spezifität			60%	85%	60%

**Tabelle 19: Tu M2-PK – Sensitivität/Spezifität für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

## Tu M2-PK: ROC-Kurve



**Abbildung 32: Tu M2-PK - ROC-Kurven für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

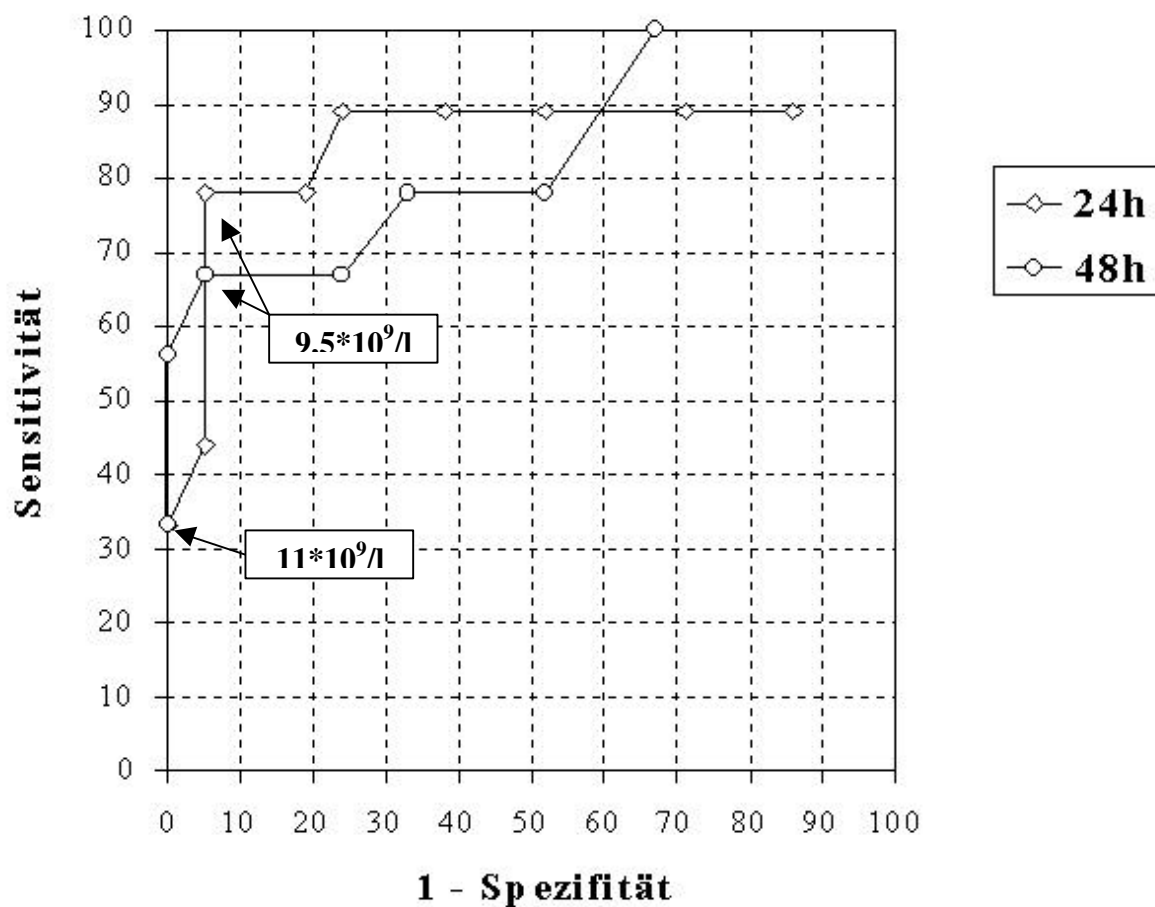
Die Sensitivitäten sind mit Werten zwischen 78% und 89% zu allen drei Zeitpunkten relativ gut. Das beste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität zeigt dabei der 24h Wert mit einem optimalen cut-off von  $\approx 8 \text{ U/ml}$ . Die Spezifität liegt dabei bei ebenfalls guten 85%. Nach 6h und 48h ist sie hingegen ungünstiger mit nur 60%. Folglich scheint der 24h-Zeitpunkt der geeignetste bezüglich einer Trennung zwischen reinem Enzymanstieg und einer post-ERCP/EST-Pankreatitis zu sein.

Für die Leukozyten ergab sich formell ein optimaler cut-off von  $\approx 9,5 \cdot 10^9/l$  für die Zeitpunkte 4+5  $\approx 24\text{h}$  und 48h, bei denen jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen peak- und Pankreatitis-Untergruppe vorlag. Da dieser cut-off allerdings innerhalb der Normgrenze für die Leukozyten liegt, wurden außerdem die Sensitivität und Spezifität für  $\approx 11 \cdot 10^9/l$  ( $\approx \text{ONW}$ ) berechnet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 20 wiedergegeben. Zugrunde liegende ROC-Kurven finden sich in Abbildung 33.

Leukozyten	24h		48h	
best-cut-off	$= 9,5 \cdot 10^9/l$		$= 9,5 \cdot 10^9/l$	
ONW			$= 11 \cdot 10^9/l$	
Sensitivität	78%	33%	67%	33%
Spezifität	95%	100%	95%	100%

**Tabelle 20: Leukozyten – Sensitivität/Spezifität für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

### Leukozyten: ROC-Kurve



**Abbildung 33: Leukozyten - ROC-Kurven für eine akute Pankreatitis nach ERCP/EST**

Wie aus der Tabelle 20 ersichtlich, zeigen die Leukozyten beim optimalen cut-off eine sehr gute Spezifität von 95% bei nicht ganz so hohen Sensitivitäten. Daraus läßt sich ableiten, daß die Leukozytenwerte bei non-Pankreatitisverläufen nur äußerst selten über  $9,5 \cdot 10^9/l$  ansteigen, nämlich in nur 5% der Fälle. Dennoch ist es nicht sinnvoll, Grenzwerte unterhalb des ONW anzunehmen. Durch Anhebung des cut-off auf den ONW von  $11 \cdot 10^9/l$  steigt natürlich die Spezifität auf hier 100% bei allerdings deutlich sinkender Sensitivität von nur

noch 33%. Dies läßt erkennen, daß kein Patient ohne post-ERCP/EST-Pankreatitis im zeitlichen Verlauf den Normbereich verläßt, daß aber auch eine Pankreatitis bis zur 48.Stunde nur in 33% der Fälle eine Leukozytose aufweisen muß.

Zusammenfassend scheint hinsichtlich des diagnostischen Nutzens die Tu M2-PK nach 24h der geeignete Parameter zu sein. CRP ist mit einer Sensitivität von 67% schlechter und gelangt auch erst nach 48h zu einer signifikanten Differenzierung. Die Leukozyten erreichen bei Beachtung der oberen Normgrenze eine noch schlechtere Sensitivität von 33%. Tu M2-PK hingegen ist insbesondere nach 24h mit guter Sensitivität (78%) und Spezifität (85%) in der Lage, zwischen reinem Enzymanstieg und Pankreatitis zu differenzieren.

Daß hier zwischen den drei Parameterverläufen ein direkter kausaler Zusammenhang im Sinne eines zugrundeliegenden entzündlichen Geschehens bei den Pankreatitispatienten besteht, legen die guten Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Wertezeitpunkten ( $r=0.80-0.95$ ) nahe. Siehe dazu die folgende Korrelationsmatrix (Tabelle 21). Eine Ausnahme bildet hier lediglich der Zeitpunkt 6h der Tu M2-PK, der kein genaueres Korrelat bei den folgenden Zeitpunkten findet. Der 6h-Wert scheint also keine sichere Aussage hinsichtlich einer Pankreatitis machen zu können, was auch die mäßige Spezifität von 60% unterstreicht.

	<b>CRP 48h</b>	<b>Tu M2-PK 6h</b>	<b>Tu M2-PK 24h</b>	<b>Tu M2-PK 48h</b>	<b>Leukozyten 24h</b>	<b>Leukozyten 48h</b>
<b>CRP 48h</b>	$r=1.00$					
<b>Tu M2PK 6h</b>	$r=0.45$	$r=1.00$				
<b>Tu M2-PK 24h</b>	$r=0.80$ $p<0.01$	$r=0.10$	$r=1.00$			
<b>Tu M2-PK 48h</b>	$r=0.89$ $p<0.01$	$r=0.19$	$r=0.98$ $p<0.01$	$r=1.00$		
<b>Leukozyten 24h</b>	$r=0.85$ $p<0.01$	$r=0.31$	$r=0.83$ $p<0.01$	$r=0.91$ $p<0.01$	$r=1.00$	
<b>Leukozyten 48h</b>	$r=0.86$ $p<0.01$	$r=0.29$	$r=0.88$ $p<0.01$	$r=0.95$ $p<0.01$	$r=0.97$ $p<0.01$	$r=1.00$

**Tabelle 21: Korrelationsmatrix** ( $r$ =Korrelationskoeffizient,  $p$ =Irrtumswahrscheinlichkeit, angegeben falls  $p<0.05$ )

## 4.7 Analyse der Begleitparameter

Abschließend sollen nun noch die mitbestimmten Begleitparameter hinsichtlich möglicher statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den drei Untergruppen mittels zweifaktorieller Varianzanalyse mit Meßwertwiederholung (ANOVA) analysiert werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde bei der ANOVA auch hier aus den in Kapitel 3.4 beschriebenen Gründen auf  $p=0.005$  herabgesetzt. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse für die einzelnen Laborwerte wieder.

Parameter	ANOVA		
	p-Werte		Bewertung
	Varianz zw. den Gruppen	Wechselwirkungen	
Erythrozyten	$p=0.5536$	$p=0.6832$	n.s.
Hämoglobin	$p=0.8079$	$p=0.3470$	n.s.
Hämatokrit	$p=0.8083$	$p=0.2370$	n.s.
GOT	$p=0.5379$	$p=0.0238$	n.s.
GGT	$p=0.5609$	$p=0.8269$	n.s.
APH	$p=0.6466$	$p=0.3054$	n.s.
Kreatinin	$p=0.1878$	$p=0.7152$	n.s.
Bilirubin	$p=0.6738$	$p=0.7635$	n.s.
Natrium	$p=0.1615$	$p=0.1319$	n.s.
Kalium	$p=0.0832$	$p=0.6276$	n.s.
Kalzium	$p=0.2077$	$p=0.0360$	n.s.
Glukose	$p=0.4380$	$p=0.8409$	n.s.

**Tabelle 22: ANOVA: blande-/peak- und Pankreatitis-Untergruppen** (sign. = signifikant, n.s. = nicht signifikant)

Sämtliche Parameter unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Verläufen und werden daher nicht eingehender betrachtet.

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemein

Seit Einführung der ERCP und EST beschäftigen sich Endoskopiker mit der möglichen Komplikation einer Pankreasschädigung nach Anwendung dieser Verfahren. Die genaue Pathogenese der ERCP/EST-induzierten Pankreasschädigung ist allerdings bis heute nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch weitgehend folgendes Modell angenommen, das eine enge Analogie zur Entstehungstheorie einer allgemeinen akuten Pankreatitis aufweist:

Durch die Intubation der Papilla vateri kommt es zu einem Sekretaufstau im Pankreasgangsystem, welcher durch ein Papillenödem oder einen Sphinkterspasmus verstärkt wird. Zusätzlich führt die Injektion von Kontrastmittel zu einer Drucksteigerung. Die Folge ist eine zunehmende Dehiszenz der Gangepithelien bis schließlich Pankreassekret in das interstitielle Gewebe übertritt. Es bildet sich das bis dahin noch reversible Speichelödem mit beginnender Erhöhung der Serumwerte für Amylase und Lipase [7;35]. In einigen Fällen kommt es, begünstigt durch einen fortbestehenden Sekretstau, zu einer klinisch manifesten Pankreatitis. Ursächlich scheint dabei eine zunehmende Degranulation der Azini mit anschließender Aktivierung der pankreatischen Proenzyme zu sein, die schließlich zur Autodigestion und Ausbildung von Fettgewebsnekrosen führen [7]. Reaktiv kommt es dabei zu einer allgemeinen Entzündungsreaktion des Körpers, u.a. mit Anstieg von Entzündungsmediatoren und Akut-Phase-Proteinen sowie dem Verbrauch von Antiproteasen.

Als Risikofaktoren für die Entstehung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis werden eine häufige Papillenintubation, große Kontrastmittelvolumina sowie hoher Injektionsdruck, Azinarisation, ein Lebensalter > 60 Jahre und eine chronische Pankreatitis Grad I und II nach Cambridge genannt [29;97].

Die Häufigkeit einer Hyperamylasämie wird in der Literatur mit 25-40% angegeben [97], die einer Enzymerhöhung (Amylase oder Lipase) sogar mit 40-70% [47;80]. Schwieriger gestaltet sich hingegen die Angabe der Inzidenz einer post-ERCP/EST-Pankreatitis. Dies liegt darin begründet, daß die korrekte Diagnose einer Pankreatitis letztlich nur durch einen entsprechenden histologischen Nachweis gestellt werden kann. Da dies jedoch i.d.R. nicht realisierbar ist, werden entsprechende Algorithmen bemüht, die meist eine Kombination aus laborchemischen und klinischen Befunden darstellen. Je nach gewähltem Algorithmus und in Abhängigkeit von der Art der Datengewinnung (retrospektiv-prospektiv) finden sich in der Literatur Pankreatitisinzidenzen von 0,4-16,9%. *Gottlieb et al.* [39] geben die Inzidenz in ihrer Arbeit sogar mit einem Bereich von 2-20% an.

Mit dem Ziel der Festlegung einer allgemein akzeptierten Pankreatitisdefinition wurden wiederholt Konsensuskonferenzen abgehalten. Bisher konnte man sich allerdings nicht auf eine bindende Definition einigen, so daß es weiterhin schwierig ist, verschiedene Studien mit differenten Definitionen untereinander zu vergleichen. Bei der Auswertung in dieser Arbeit wurde die von der Konsensuskonferenz 1990 in Durham aufgestellte Definition verwendet, wie sie in Kapitel 4.3.1 beschrieben wird.

Arbeiten über die akute Pankreatitis kamen zu unterschiedlichsten Einschätzungen bzgl. der diagnostischen Sensitivität der drei am häufigsten untersuchten Pankreasenzyme Lipase, Amylase und Elastase1. *Ventrucci et al.* [118] und *Murata et al.* [75] zeigten an 21 bzw. 18 Pankreatitis-Patienten bei stationärer Aufnahme eine gleiche diagnostische Wertigkeit aller drei Enzyme. Erst nach 48-72h war die Elastase1 überlegen, da sie länger pathologisch erhöht blieb. Als ursächlich für die längere Elastase1-Erhöhung ist der jeweils verwendete RIA zu

bennen. Bei Studien, die einen neueren ELISA zur Elastase1-Bestimmung verwendeten, fiel die Elastase1 parallel zu Lipase und Amylase ab. *Malferteiner et al.* [69] bestätigten diese Einschätzung, sahen allerdings auch zu Beginn schon eine leichte Überlegenheit der Lipase und Elastase1 gegenüber der Amylase. Zu diesem Ergebnis kamen auch *Gumaste et al.* [43] und *Orebaugh et al.* [83]. Allgemein hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß die Höhe des Enzymanstiegs nicht mit dem Schweregrad der akuten Pankreatitis korreliert. Nur *Lankisch et al.* [64] konnten für eine Lipase- und Amylase-Erhöhung > 3-facher ONW in Verbindung mit einer CRP-Erhöhung >10-facher ONW eine Pankreasnekrose signifikant voraussagen. Entscheidend war hier allerdings die Kombination aus Enzym- und Entzündungsparametererhöhung.

Alle genannten Studien haben jedoch einen zentralen Kritikpunkt: Der Beobachtungszeitraum begann jeweils erst mit dem Aufnahmetag in der Klinik. Wegweisende Beschwerden bestanden bei den beobachteten Patienten mitunter aber schon bis zu 5 Tage vor Aufnahme. Dadurch kommt es bei der Auswertung zu Verzerrungen, die eine genaue Vergleichbarkeit erschweren, wenn nicht sogar unmöglich machen.

Hier besteht der entscheidende Vorteil von Verlaufsstudien an ERCP/EST-Patienten, denn der Beginn einer möglichen Pankreasschädigung ist durch den ersten Intubationsversuch der Papille genau definiert. Dadurch ist es möglich, die exakten zeitlichen Enzymverläufe aufzuzeichnen und zu vergleichen.

*Tulassay et al.* [111] untersuchten 35 Patienten nach ERCP und stellten fest, daß Amylase nach rund 2h ihr Maximum erreichte, wohingegen Lipase bereits nach 1,5h maximal erhöht war und außerdem einen stärkeren Anstieg zeigte, auch bei Patienten ohne Beschwerden. Sie ordneten der Lipase daher eine höhere Sensitivität für eine Pankreasschädigung nach ERCP zu. In einer Studie an 21 ERCP-Patienten fanden *Dominguez-Munoz et al.* [28] hingegen ein einheitliches Maximum für Lipase, Amylase und Elastase1 nach 2h. Eine Hyperamylasämie fand sich in 33%, eine Hyperlipasämie in 48% der Fälle, was die höhere Sensitivität der Lipase für eine Pankreasschädigung belegte. Nur ein Patient zeigte erhöhte Elastase1-Werte. Nach 24h waren die Enzymerhöhungen allesamt wieder im Normbereich bis auf den einen Patienten mit Elastaseanstieg, der letztlich eine post-ERCP-Pankreatitis entwickelte.

*LaFerla et al.* [62] führten Amylasemessungen bei 36 ERCP/EST-Patienten durch. Sie teilten das Kollektiv in drei Gruppen: eine Pankreatitisgruppe (Amylase >1200U/l mit klinischen Zeichen einer Pankreatitis), eine Gruppe mit Amylase >1200U/l ohne klinische Zeichen einer Pankreatitis und eine Gruppe mit Amylase <1200U/l. Es zeigte sich, daß der 2h-Wert zwar noch nicht das Amylasemaximum markierte, jedoch geeignet war, den weiteren Verlauf abzuschätzen, da sich bereits die 2h-Amylasewerte der drei Gruppen signifikant unterschieden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch *Gottlieb et al.* [39] bei einer der bisher größten Untersuchung an 231 ERCP/EST-Verläufen. Sie stellten ebenfalls fest, daß sich Amylase, aber auch Lipase gleichermaßen nach 2h zur Differenzierung zwischen unkomplizierten Enzymerhöhungen und einer klinisch manifesten post-ERCP-Pankreatitis eignen. Entscheidend ist ihrer Meinung nach nur die Wahl eines geeigneten cut-off-Wertes, den sie für Amylase bei 276U/l und für Lipase bei 1000U/l festlegten.

*Doppl et al.* [29] bestätigten ebenfalls anhand einer Studie an 46 ERCP/EST-Fällen die Einschätzung von *LaFerla* und *Gottlieb*, daß der 2h Zeitpunkt bereits Aussagen über den weiteren Verlauf zuläßt. Sie fanden heraus, daß Lipase nach 2h das beste Sensitivitäts-/Spezifitätsverhältnis besitzt (89%/90%), um den weiteren Enzymverlauf vorherzusagen. D.h. bei normwertiger Lipase nach 2h zeigten 90% auch nachfolgend keinen Lipaseanstieg; entsprechend folgte in 89% der Fälle bei erhöhter Lipase nach 2h auch später eine anhaltende



Lipaseerhöhung. Amylase und Elastase1 zeigten hingegen keine vergleichbaren Resultate. Entscheidend für die unterschiedliche Einschätzung der Amylasewertigkeit zwischen *Doppl* und *Gottlieb* ist die Tatsache, daß *Doppl* mit dem ONW und *Gottlieb* mit dem best-cut-off arbeitete.

*Doppl* stellte außerdem fest, daß Lipase, Amylase und Elastase1 ihre Maxima erst nach ca. 6h erreichten und auch gemeinsam wieder absanken. Elastase1 zeigte also keine länger anhaltende Erhöhung wie es von anderen Autoren (s.o.) beschrieben wurde. Ein Unterschied, der auf die unterschiedlich verwendeten Bestimmungsmethoden zurückzuführen ist und bereits in Kapitel 2.3.1 Erwähnung fand. Zu selben Ergebnissen kamen auch *Hardt et al.* 1999 [49] sowie *Nemesanszky et al.* [77].

Betrachtet man die Arbeiten über das Verhalten von Entzündungsparametern, so fällt auf, daß sich die Studien ausschließlich mit dem prognostischen Nutzen bei einer Pankreatitis beschäftigen und die Verläufe mit Enzymanstiegen ohne definitionsgemäße Pankreatitis bisher nicht genauer betrachtet wurden. Daher wurden post-ERCP/EST-Verläufe auch nur vereinzelt analysiert, weil hier eine sehr große Zahl an Patienten beobachtet werden muß, um genügend ERCP/EST-Pankreatitiden zu erhalten. Die bisherigen Erkenntnisse über die einzelnen Parameter seien hier zusammengefaßt und diskutiert.

Das CRP ist neben der PMN-Elastase der meist untersuchte Marker. Studien zeigten einvernehmlich, daß eine zufriedenstellende Differenzierung zwischen milder und nekrotisierender Pankreatitis erst nach 48-72h möglich ist. *Pezzilli et al.* [86] belegten, daß das CRP nach 24h nur eine schlechte Treffsicherheit von 64% (cut-off 110mg/l) besitzt. *Dominguez-Munoz et al.* [27] legten die Treffsicherheit nach 48h immerhin mit 71% fest, und *Uhl* und *Malfertheiner* nannten eine Treffsicherheit von 86% bei einem cut-off von 120mg/l innerhalb der ersten 5 Tage [71;113]. Maximalwerte für CRP fanden *Viedma et al.* [119] und *Gross et al.* [41] nach 2-4 Tagen.

Der PMN-Elastase wird anhand mehrerer Studien zugeschrieben, sie sei dem CRP als prognostischer Marker mindestens ebenbürtig, habe aber zusätzlich den Vorteil des früheren Anstiegs. So berichteten *Uhl et al.* [113] von einer 84%igen Treffsicherheit innerhalb der ersten 5 Tage. *Liras et al.* [67] und *Dominguez-Munoz et al.* [27] sahen sogar eine Treffsicherheit von 92-94% direkt am Aufnahmetag. Maximalwerte fanden sich bereits nach 1-2 Tagen [41;119].

Der zeitlich versetzte Anstieg von PMN-Elastase und CRP läßt sich dadurch erklären, daß die PMN-Elastase direkt von chemotaktisch angezogenen Neutrophilen freigesetzt wird. CRP hingegen wird erst nach Stimulation durch Interleukin6, welches Makrophagen und Monozyten freigesetzt wird, in der Leber vermehrt produziert und sezerniert. Gleiches gilt für das a1-AT.

a1-Antitrypsin reagiert daher ebenfalls relativ träge bei einer akuten Pankreatitis mit einem Maximum nach 4 Tagen [41;119]. *Uhl et al.* [113] geben eine Treffsicherheit von lediglich 69% in den ersten 5 Tagen an und *Lasson et al.* [65] sehen überhaupt keinen prädiktiven Wert des a1-AT für einen komplikativen Pankreatitisverlauf.

a2-Makroglobulin zeigte in den vorliegenden Studien nur bei nekrotisierenden Verläufen ein signifikantes Absinken und erreichte ein Minimum erst nach 5 Tagen [41;119]. Bei einer Treffsicherheit von 72% innerhalb der ersten 5 Tage bietet es keinen entscheidenden Vorteil gegenüber den anderen Parametern [113].

Über das Serumamyloid A und Leukozyten gibt es bisher keine Arbeiten, die ihr Verhalten bei einer akuten Pankreatitis beschreiben.

Es bleibt erneut zu bedenken, daß allen genannten Studien das Problem anhaftet, daß der tatsächliche Beginn der Pankreatitis je nach Studiendesign bis zu 5 Tage vor dem eigentlichen Beobachtungszeitraum lag. Außerdem wurden teilweise verschiedene Meßverfahren für den gleichen Parameter und unterschiedliche Kriterien für einen milden oder schweren Verlauf verwendet, was ebenfalls zu Schwankungen in den Prozentangaben beitrug. In der Zusammensicht dürfen die Ergebnisse zu den einzelnen Parametern daher nicht überbewertet werden.

Wie schon erwähnt, befaßten sich nur wenige Studien mit Entzündungsparametern bei der ERCP. *Oezcueruemez-Porsch et al.* [79] untersuchten 12 Verläufe einer milden post-ERCP-Pankreatitis. Sie stellten fest, daß SAA einen geringen aber signifikanten Anstieg nach 6h zeigte und nachfolgend parallel mit CRP weiter bis zum 72h-Wert anstieg. Dieser parallele Verlauf erscheint einleuchtend, da beide Parameter zu den akut-Phase-Proteinen gehören und gleichermaßen über eine Interleukin6-Stimulation sezerniert werden.

*Conn et al.* [25] analysierten 25 ERCP/EST-Verläufe. a2-MG zeigte dabei ein geringes aber signifikantes Absinken nach 6h, parallel zu einem tendenziellen Ansteigen von a1-AT. In Verbindung mit den beobachteten Pankreasenzymanstiegen deutete er die Verläufe als Zeichen einer subklinischen Pankreatitis nach ERCP/EST. Dies würde sich mit Ergebnissen von *Kivisaari* [59] decken, der im Tierexperiment bei klinisch unauffälligen Enzymerhöhungen nach ERCP histologisch kleine untergeordnete entzündliche Foci fand, die i.d.R. spontan abheilen sollten und nicht zu einer manifesten Pankreatitis führen.

Letztlich kamen *Kiviniemi et al.* [58] zu dem Ergebnis, daß CRP innerhalb der ersten 48h nur bei klinisch manifester post-ERCP/EST-Pankreatitis merkbar erhöht und somit kein sensitiver Indikator einer isolierten Enzymerhöhung ist.

Die Tumor M2-Pyruvatkinase, bekannt als ein Tumormarker insbesondere für Pankreas-, Nieren-, Lungen- und Colon-Karzinome, fand bisher nur am Rande Beachtung bezüglich einer möglichen Bedeutung bei entzündlichen Prozessen. So zeigten *Schneider et al.* [92], daß die Tumor M2-Pyruvatkinase nicht nur bei an Lungenkrebs Erkrankten, sondern auch bei Patienten mit einer Pneumonie erhöhte Werte im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv aufwies. Auch *Cerwenka et al.* [19] fanden signifikant erhöhte Tumor M2-Pyruvatkinase-Werte bei inflammatorischen Pankreaserkrankungen. Wenn auch bei inflammatorischen Prozessen die Werte für die Tu M2-PK bei *Cerwenka* unter denen bei Pankreaskarzinomen lagen, so ist dennoch denkbar, daß bei Wahl eines geeigneten niedrigeren cut-offs eine Trennung möglich wäre zwischen Pankreatitiden und gesunden Kontrollen bzw. unkomplizierten Enzymerhöhungen nach ERCP/EST.

## 5.2 Pankreasenzyme: Gesamtgruppe und Untergruppen

Es konnte in der Gesamtgruppe der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß bei einem Lipase- oder Amylaseanstieg dieser bereits 40min nach Beginn einer ERCP/EST signifikant gegenüber dem Ausgangswert ist und sein Maximum nach 6h aufweist. Den steilsten und in Proportion zum Ausgangswert höchsten Anstieg erreicht dabei die Lipase. Nach 24h sinken die Werte bereits wieder ab, bleiben allerdings auch nach 48h noch signifikant erhöht. Betrachtet man das Elastase1-Verhalten, so zeigt dieses zwar tendenziell einen dazu parallelen Kurvenverlauf, der Friedman-Test läßt aber kein eindeutiges Abweichen vom Ausgangswert erkennen. Der frühe Anstieg von Lipase und Amylase mit 6h-Maximum deckt

sich sehr gut mit den Beobachtungen von *Doppl et al.* [29], *Nemesanszky et al.* [77], *LaFerla et al.* [62] und *Hardt et al.* [49]. Daß die Elastase1 keine statistisch signifikante Veränderung zeigt, ist durch den natürlich großen Anteil an blanden Verläufen in der Gesamtgruppe erklärbar. Schon *Ventrucci et al.* [118] und *Malferteiner et al.* [69] sahen den Wert der Elastase1 mehr in der Erkennung von komplizierteren Verläufen.

Für den Kliniker ist es wichtig, den weiteren Verlauf nach ERCP/EST möglichst früh abzuschätzen und spätere komplikative Verläufe zu erkennen. Daher untersuchten wir zu frühen Zeitpunkten (40min und 2h) die Sensitivität und Spezifität der Enzyme hinsichtlich des Vorhersagewertes für den weiteren enzymatischen Verlauf. Lipase hat nach 2h das mit Abstand beste Verhältnis zwischen Sensitivität (76%) und Spezifität (94%), d.h. 76% der zum Zeitpunkt 2h über die Norm erhöhten Lipasen zeigen auch nachfolgend erhöhte Enzymverläufe, und 94% der normalen Lipasen zeigen auch später keine Enzymerhöhungen. Amylase und Elastase1 hingegen weisen zwar ähnlich gute Spezifitäten auf, ihre Sensitivität ist aber schlechter (62% bzw. 14%) und für den Kliniker nicht brauchbar. Der 40min-Zeitpunkt ist mit der höchsten Sensitivität für die Lipase von lediglich 59% ebenfalls klinisch nicht hilfreich. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit den Daten von *Gottlieb et al.* [39] und *Doppl et al.* [29], die ebenfalls der Lipase nach 2h die beste Sensitivität zuweisen.

Die hier dargestellten Ergebnisse der Gesamtgruppe stimmen mit früheren Studien überein, daß eine Enzymentgleisung nach ERCP/EST bereits innerhalb der ersten Stunde nach der Untersuchung auftritt, schnell ein Maximum erreicht und bereits nach 24h wieder rückläufig ist. Es läßt sich außerdem die Einschätzung neuerer Studien bestätigen, daß die Lipase schon nach 2h die höchste Sensitivität für eine Pankreasschädigung nach ERCP/EST aufweist und somit für den Kliniker eine geeignete frühe Einschätzungshilfe bzgl. des weiteren Verlaufs darstellt. Mit einer Sensitivität von 76% und Spezifität von 94% zeigt ein normaler 2h-Lipasewert dem Kliniker einen weiteren unkomplikativen Verlauf gut an.

Zur differenzierteren Betrachtung der Gesamtgruppe, insbesondere der inhomogenen Menge der non-Pankreastitisfälle, wurde diese in drei Untergruppen geteilt. Die Trennung annähernd unauffälliger Verläufe (=blande-Untergruppe, 57,7%) von Enzymentgleisungen (=peak-Untergruppe, 29,6%) erfolgte anhand der Lipase aufgrund ihrer gerade beschriebenen höchsten Sensitivität für Enzymentgleisungen. Als Trennwert wurde eine Lipaseerhöhung = 3-facher ONW festgelegt. Pankreatitisverläufe (=Pankreatitis-Untergruppe, 12,7%) definierten sich nach den Ergebnissen der Konsensuskonferenz von Durham 1990 durch eine Amylase = 3-facher ONW und Abdominalschmerz jeweils über mindestens 24h nach ERCP/EST.

In den Untersuchungen zur Strukturgleichheit der Untergruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Somit können beschriebene Risikofaktoren, wie die Menge des Kontrastmittels, die Häufigkeit der Pankreasanspritzung, die Güte des KM-Abflusses, niedriges Alter und weibliches Geschlecht in dieser Arbeit nicht als eindeutig prädisponierend für eine post-ERCP/EST-Pankreatitis identifiziert werden [97;122]. Bei der Art der Maßnahme liegt zwar die EST in der Pankreatitis-Untergruppe prozentual mit 78% am höchsten. Gegenüber den anderen beiden Untergruppen mit 63% (blande) und 57% (peak) ist aber auch dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

Auch in der Analyse der untersuchten Begleitparameter fanden sich keine zeitlich unterschiedlichen Verläufe zwischen den Untergruppen (s. Kapitel 4.7). Sie werden daher nicht im Detail diskutiert.

In der blanden Untergruppe zeigen alle drei Enzyme keine Veränderungen und bleiben im Mittel im Normbereich. Dies ist bei der Lipase bereits definitionsgemäß zu erwarten gewesen. Das Ergebnis belegt aber auch, daß Lipase die höchste Sensitivität für Entgleisungen hat und weder Amylase noch Elastase1 zu einem alleinigen Ansteigen neigen.

Sowohl in der peak- als auch in der Pankreatitis-Untergruppe liegen dann Lipase und Amylase nach ERCP/EST durchweg über der Norm und signifikant über den Ausgangswerten. Das in der Gesamtgruppe beschriebene rasche Ansteigen bereits nach 40min und das Maximum nach 6h werden in beiden Untergruppen bestätigt. Eine Ausnahme bildet lediglich die Amylase in der Pankreatitis-Untergruppe, wo sie ihr Maximum erst nach 24h erreicht. Elastase1 zeigt im Gegensatz zur Gesamtgruppe erst in der differenzierten Betrachtung der peak- und der Pankreatitis-Untergruppe ebenfalls signifikante Anstiege gegenüber dem Ausgangswert und über die Norm. Allerdings fallen diese Anstiege erst nach 2h bzw. 6h signifikant auf und haben sich bereits nach 48h normalisiert. Elastase1 bestätigt also erneut eine geringere Sensitivität für eine Pankreasschädigung als Lipase und Amylase.

Im Vergleich der Untergruppen stellt sich dann folgendes Bild dar: Lipase und Amylase trennen zu jedem Zeitpunkt signifikant zwischen blander- und peak-Untergruppe, Elastase1 erreicht dies nur bis zum 24h-Zeitpunkt. Die Trennung von peak- und Pankreatitis-Untergruppe gelingt der Lipase allerdings erst nach 24h, der Amylase schon nach 6h. Elastase1 kann nicht eindeutig zwischen beiden Untergruppen trennen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß natürlich bereits durch die Definition der Untergruppen über Lipase und Amylase (signifikante) Unterschiede zwischen den Gruppen vorprogrammiert sind. Daher ist es im Umkehrschluß auch nicht sinnvoll, für Lipase oder Amylase z.B. cut-offs zur Erkennung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis zu berechnen.

Zusammenfassend läßt sich bezüglich der Enzymverläufe in den Untergruppen folgendes festhalten: Lipase, Amylase und Elastase1 bestätigen den charakteristischen Verlauf der Gesamtgruppe in der peak- und Pankreatitisuntergruppe. Lipase und Amylase können jeweils über den gesamten Verlauf zwischen blander- und peak-Untergruppe trennen. Die Pankreatitisgruppe unterscheiden sie allerdings in wesentlich geringerem Maße von der peak-Untergruppe. Elastase1 gelingt dies sogar überhaupt nicht. Dies unterstreicht die allgemeine Einschätzung, daß die Höhe eines Enzymanstieges allein nicht sicher ausreicht, um die Schwere einer Pankreasschädigung nach ERCP/EST zu beschreiben.

### **5.3 Entzündungsparameter: Gesamtgruppe und Untergruppen**

In der Gesamtgruppe kann gezeigt werden, daß CRP erst 24h nach ERCP/EST einen signifikanten Anstieg aufweist. SAA zeigt einen dazu parallelen Verlauf, der aufgrund des selben Aktivierungsmechanismus` über Interleukin6 zu erwarten war. Diese Ergebnisse decken sich sehr gut mit den Verlaufsbeobachtungen von *Oezcuerez-Porsch et al.* [79] und spiegeln die Erkenntnis wieder, daß eine post-ERCP/EST-Pankreasschädigung mit einer allgemeinen, unspezifischen Entzündungsreaktion einhergeht. Schwankungen von a1-AT und a2-MG sind zwar im Verlauf statistisch signifikant, bewegen sich aber im Normbereich und geben somit allenfalls eine Tendenz zum pathologischen Ansteigen (a1-AT) bzw. Abfallen (a2-MG) bei einer Pankreasschädigung an.

Für die Parameter PMN-Elastase, Tu M2-PK und Leukozyten läßt sich in der Gesamtgruppe kein eindeutiger Trend ablesen. Die zeitlichen Verläufe sind keinen statistisch signifikanten Veränderungen unterlegen. Dies deutet bereits darauf hin, daß die drei Parameter allenfalls

bei schwereren Pankreasschädigungen reagieren, die in der Gesamtgruppe natürlich unterrepräsentiert sind.

Insgesamt sind also nur CRP und SAA in der Gesamtgruppe durch Anstiege 24h post-ERCP/EST aufgefallen. Im Hinblick auf die Untergruppen stellt sich daher die Frage, ob insbesondere diese beiden Parameter in der Lage sind, genauer zwischen unauffälligen bzw. geringen Enzymanstiegen, wie sie die blande Untergruppe repräsentiert, und stärkeren Anstiegen (=peak-Untergruppe) zu differenzieren. Darüber hinaus können die Parameter eventuell zur besseren Abgrenzung von post-ERCP/EST-Pankreatitiden beitragen.

Bei der Betrachtung der Untergruppen fällt folgendes auf: CRP und SAA zeigen beide in der peak- und der Pankreatitis-Untergruppe bis zum 48h-Zeitpunkt die gleichen charakteristischen zeitlichen Verläufe wie in der Gesamtgruppe. CRP offenbart dieses Verhalten auch in der blanden-Untergruppe und ist dabei der einzige Entzündungsmarker, der signifikante Veränderungen in dieser Gruppe aufweist. Vergleicht man blande- mit peak-Untergruppe, so fällt auf, daß sowohl CRP als auch SAA zwischen den Gruppen differenzieren können, und zwar nach 24h (SAA) bzw. 48h (CRP). Somit liegt also bei einem Lipaseanstieg = 3facher ONW eine ausgeprägtere Entzündungsreaktion vor wie in der Gruppe mit normalem oder gering erhöhtem Enzymverlauf nach ERCP/EST. Dieses Ergebnis wird im folgenden Kapitel noch eingehender interpretiert. Beim Vergleich von peak- und Pankreatitis-Untergruppe ist nur CRP, nicht aber SAA in der Lage, signifikant zu unterscheiden, und zwar erneut nach 48h. Wie hoch die Sensitivität des CRP zur Erkennung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis einzuschätzen ist, wird in Kapitel 5.5 diskutiert.

a1-AT und a2-MG unterliegen auch in der differenzierten Betrachtung anhand der Untergruppen vereinzelt signifikanten Schwankungen, die sich allerdings erneut im Normwertbereich aufhalten. Beide Parameter bieten daher keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen. a2-MG läßt durch sein tendenzielles Absinken speziell in der Pankreatitis-Untergruppe zumindest vermuten, daß es bei schweren Pankreatitiden zu einem ausgeprägteren Abfallen neigt, was den Ergebnissen von *Viedma et al.* [119] und *Gross et al.* [41] entspräche.

Entsprechendes gilt auch für die PMN-Elastase, die keinen signifikanten Schwankungen in den Untergruppen unterliegt. Nur in der Pankreatitis-Untergruppe läßt sie ein tendenzielles Ansteigen nach 6-24h erkennen, was auf ihre wiederholt beschriebene Bedeutung bei der prognostischen Abschätzung einer akuten Pankreatitis hindeutet. Eine Differenzierung innerhalb der Pankreatitisgruppe läßt allerdings die relativ geringe Fallzahl von n=9 nicht zu und war auch nicht als Ziel der vorliegenden Arbeit definiert.

Bei der Betrachtung der Tu M2-PK und den Leukozyten finden sich sowohl in der blanden- als auch in der peak-Untergruppe keine wegweisenden Verlaufsänderungen. Beide Parameter eignen sich daher nicht zur Differenzierung zwischen diesen beiden Gruppen. Betrachtet man allerdings die Pankreatitis-Untergruppe, so fällt folgendes auf: Beide Parameter sind nach 24h und 48h signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht, vergleichbar mit den CRP- und SAA-Verläufen. Außerdem können die Leukozyten zu diesen Zeitpunkten signifikant zwischen der peak- und der Pankreatitis-Untergruppe differenzieren. Die Tu M2-PK weist sogar bereits nach 6h einen statistisch nachweisbaren Unterschied auf. Sowohl Leukozyten als auch Tu M2-PK sind also Parameter, die eine ausgeprägte Pankreasschädigung, wie sie die definitionsgemäße post-ERCP/EST-Pankreatitis darstellt, anzeigen können. Für die Tu M2-PK ist dies ein weiterer Hinweis auf ihre mögliche Bedeutung als brauchbarer Entzündungsmarker. Wie hoch die Sensitivität der beiden Werte einzuschätzen ist, wird in Kapitel 5.3 erläutert.

Zusammenfassend läßt sich bei Betrachtung der Untergruppen festhalten, daß sowohl CRP als auch SAA eine signifikant stärkere Entzündungsreaktion in der peak-Untergruppe erkennen lassen als dies in der blande-Untergruppe der Fall ist. CRP ist darüber hinaus ebenso wie Tu M2-PK und die Leukozyten in der Lage, auch signifikant zwischen peak- und Pankreatitisgruppe zu differenzieren. a1-AT, a2-MG und PMN-Elastase bieten keinen diagnostischen Nutzen.

## 5.4 Bewertung eines Enzymanstiegs nach ERCP/EST

Bisher wurden Verläufe nach ERCP/EST, die nicht in eine post-ERCP/EST-Pankreatitis mündeten, als insgesamt unbedeutsam eingestuft. Es finden sich nur wenige Arbeiten, die diese inhomogene Gruppe jemals differenzierter betrachtet haben. Immerhin werden in der Literatur Enzymerhöhungen nach ERCP/EST mit einer Häufigkeit von 40-70% angegeben [47;80]. In wieweit bei einem deutlichen Enzymanstieg auch eine subklinische Pankreasschädigung eintritt, ist bisher nicht hinreichend geklärt. Hinweise dafür können eventuell laborchemische Entzündungsparameter geben.

Zur Bearbeitung dieser Frage wurden die bereits beschriebene blande-Untergruppe (n=41, 57.7%) und die peak-Untergruppe (n=21, 29.6%) gebildet und miteinander verglichen. Es stellt sich heraus, daß im Verhalten der Entzündungsparameter CRP und SAA sehr wohl ein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Beide Laborwerte sind in der peak-Untergruppe statistisch signifikant gegenüber den blanden Verläufen erhöht; SAA bereits nach 24h, CRP erst nach 48h. Dieses Ergebnis zeigt an, daß ein Enzymanstieg > 3-fache ONW in der Tat mit einer ausgeprägteren Entzündungsreaktion einhergeht. Inwieweit hier bereits ein geringer irreversibler Pankreasschaden vorliegt, kann allerdings allein aus den gewonnenen Daten nicht abgeleitet werden. Es fällt jedoch auf, daß beide Laborverläufe nach 72h wieder in Richtung Normwert abfallen. Dies ist in der Pankreatitis-Untergruppe hingegen nicht der Fall. Dort steigen beide Parameter weiter an. Das Ausmaß der Entzündungsreaktion steigert sich also in den drei Untergruppen. Man kann daher bei einer Pankreasenzymerrhöhung nach ERCP/EST auf Grund der vorliegenden Ergebnisse von einer subklinischen Pankreatitis sprechen. Diese Einschätzung entspricht den Beobachtungen von *Kivisaari* [59] und *Tulassay et al.* [112]. *Kivisaari et al.* fanden im Tierexperiment bei subklinischen Enzymentgleisungen histologisch untergeordnete Entzündungsherde, die spontan abheilten und sich nicht in einer klinischen Pankreatitis manifestierten. *Tulassay et al.* untermauerten diese Einschätzung mit ihrer Beobachtung, daß subklinische Enzymerhöhungen mit einer gesteigerten Glukoseintoleranz einhergehen. Sie vermuteten, daß diese Intoleranz mit einer a-Zellschädigung und vermehrter Glukagonfreisetzung zusammenhängt.

Warum nicht jeder ausgeprägte Enzymanstieg, der folglich mit einer entzündlichen Pankreasveränderung einhergeht, auch in einer Pankreatitis mündet, ist leider bisher nicht erklärlich. Hier sei nochmals daraufhin gewiesen, daß keines der untersuchten und bereits in Kapitel 5.2 beschriebenen Strukturmerkmale zur Klärung dieser Frage beiträgt. Insbesondere oft mitverantwortlich gemachte Faktoren wie die Anzahl der Pankreasanspritzungen, die KM-Menge im Pankreasgangsystem, der KM-Abfluß oder das Alter der Patienten geben keine statistisch signifikanten Hinweise für die Entstehung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis. Auch die Art der durchgeführten Maßnahme (ERCP/EST) zeigt nur tendenziell ein Überwiegen der EST in der Pankreatitis-Untergruppe, so daß das dabei möglicherweise entstehende Sphinkterödem zumindest mitverantwortlich sein kann.

Für den Kliniker wäre es jedoch wichtig, möglichst früh solche Patienten zu selektieren, die aus einer initialen Enzymerhöhung letztlich eine manifeste post-ERCP/EST-Pankreatitis entwickeln. Dazu beitragen können eventuell ebenfalls einzelne Entzündungsparameter. Die entsprechenden Ergebnisse dazu werden im folgenden Kapitel diskutiert.

## 5.5 CRP, Leukozyten und Tu M2-PK: Diagnose einer post-ERCP/EST-Pankreatitis

Für den Kliniker ist die frühzeitige Diagnosestellung einer post-ERCP/EST-Pankreatitis trotz der bekannten Diagnosealgorithmen weiterhin schwierig. Probleme bereiten insbesondere die Patienten, die initial zwar einen Enzymanstieg zeigen, allerdings keine wegweisende Symptomatik bieten. Auf Grund der in Kapitel 5.3 und 5.4 diskutierten Ergebnisse können CRP, Tu M2-PK und Leukozyten möglicherweise als zusätzliche Entscheidungshilfen dienen. Im Gegensatz zu den anderen untersuchten Parametern sind sie nämlich in der Lage, signifikant zwischen subklinischen Enzymanstiegen (=peak-Untergruppe) und post-ERCP/EST-Pankreatitiden (= Pankreatitis-Untergruppe) zu differenzieren.

Nach Festlegung geeigneter cut-off-Werte ließen sich für die einzelnen Parameter zu den in Frage kommenden Zeitpunkten entsprechende optimale Sensitivitäts-/Spezifitätsverhältnisse angeben. Diese Ergebnisse sind zusammengefaßt in der folgenden Tabelle dargestellt.

	<b>Zeitpunkt</b>	<b>cut-off</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>CRP</b>	48h	30 mg/l	67%	90%
<b>Tu M2-PK</b>	6h	7 U/ml	78%	60%
	24h	8 U/ml	78%	85%
	48h	7 U/ml	89%	60%
<b>Leukozyten</b>	24h	$11 \cdot 10^9/l$	33%	100%
	48h	$11 \cdot 10^9/l$	33%	100%

**Tabelle 23: Diagnostischer Nutzen - CRP, PK-M2 und Leukozyten**

Daß die beobachteten Anstiege der drei Parameter zwischen der 24. und 48.Std. ursächlich eng miteinander zusammenhängen, konnte durch die sehr guten positiven Korrelationen untereinander belegt werden. Sie beschreiben also alle drei den entzündlichen Prozess, der im Rahmen einer post-ERCP/EST-Pankreatitis stattfindet.

Für das CRP scheinen die Übergänge zwischen einer subklinischen Pankreasschädigung und einer manifesten post-ERCP/EST-Pankreatitis allerdings zu fließend zu sein, als daß es zwischen beiden Zuständen klar trennen könnte. Dies spiegelt sich in der nur mäßigen Sensitivität von 67% nach 48h wieder. Sein Nutzen liegt also nicht in der Diagnosefindung der akuten Pankreatitis. Hinsichtlich der Prognose hat es nach den Ergebnissen verschiedener schon erwähnter Untersuchungen allerdings seinen berechtigten Platz.

Die Leukozyten zeigen ein anderes Verhalten als das CRP. Sie sind nur bei einer manifesten post-ERCP/EST-Pankreatitis erhöht. Allerdings liegt der mittlere Anstieg nur gering über dem ONW. Legt man den cut-off also auf das niedrigste sinnvolle Niveau, nämlich den ONW, so ergibt sich für die Leukozyten eine noch schlechtere Sensitivität von lediglich 33%. Somit bieten auch die Leukozyten keinen zusätzlichen diagnostischen Vorteil.

Ähnlich wie bei den Leukozyten steigt auch die Tu M2-PK nach 24h und 48h nur bei der Pankreatitis-Untergruppe signifikant an. Die schon erwähnte gute Korrelation ( $r=0.80-0.94$ ,  $p$  jeweils  $<0.01$ ) mit den anderen beiden Entzündungsmarkern belegt, daß die Tu M2-PK mehr als nur ein reiner Tumormarker ist. Sie ist darüber hinaus auch ein Entzündungsindikator. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Feststellungen von *Cerwenka et al.* [19], die bei inflammatorischen Pankreasprozessen ebenfalls erhöhte Tu M2-PK-Werte gemessen haben.

Von entscheidender Bedeutung bei der Beurteilung der Tu M2-PK ist bei dieser Studie die Tatsache, daß kein Patient der Pankreatitis-Untergruppe ein nachweisliches Tumorleiden aufwies, und somit die Erhöhungen nicht auf ein malignes Geschehen zurückzuführen sind.

Da bisher nur cut-offs für verschiedene Tumoren bestimmt wurden, ist die Festlegung eines neuen cut-off-Wertes für entzündliche Geschehen erforderlich. Es fand sich nach Analyse der entsprechenden ROC-Kurven ein geeigneter cut-off von 8 U/ml. Danach ergab sich zum 24h-Zeitpunkt ein gutes Sensitivitäts-/Spezifitätsverhältnis von 78% zu 85%. Der 6h-Zeitpunkt scheint noch keinen Nutzen zu bringen. Bei den gewählten Meßzeitpunkten ist allerdings keine Aussage darüber zu treffen, ob nicht vielleicht schon der 12h- oder 18h-Zeitpunkt ähnlich gute Ergebnisse bringen würde. Hier sind engmaschigere Verlaufsbeobachtungen der Tu M2-PK nach ERCP/EST erforderlich.

Zusammenfassend bieten das CRP und die Leukozyten keinen wesentlichen diagnostischen Nutzen bei der post-ERCP/EST-Pankreatitis. Anders verhält es sich bei der Tu M2-PK. Sie bietet dem Kliniker einen zusätzlichen Vorteil bei der Beurteilung einer möglichen post-ERCP/EST-Pankreatitis. Bei Fällen mit nicht ganz klarer Klinik kann sie zusätzlicher Indikator für die richtige Diagnosefindung sein. Die Tu M2-PK ist also nicht nur als Tumormarker anzusehen, sondern auch als ein zukünftig noch genauer zu untersuchender Entzündungsmarker. Inwieweit sie darüberhinaus bei der Prognosebeurteilung nützlich sein könnte, war nicht primäres Ziel dieser Arbeit und bei der relativ kleinen Zahl an post-ERCP/EST-Pankreatitiden auch nicht bewertbar.



## 6 Zusammenfassung

Die ERCP/EST-induzierte Pankreasschädigung stellt unverändert eine der Hauptkomplikationen dieser wichtigen und teilweise unverzichtbaren Untersuchungstechnik in der modernen Gastroenterologie dar. Durch den klar definierten Schädigungszeitpunkt bietet sie allerdings auch die Möglichkeit, laborchemische Veränderungen zeitlich exakt zu beschreiben und zu interpretieren.

Für den Kliniker ist dabei von großem Interesse, anhand weniger verlässlicher Laborparameter den Verlauf nach einer ERCP/EST einzuschätzen, auf komplikative Verläufe zu fokussieren und letztlich post-ERCP/EST-Pankreatitiden zu identifizieren. Nur so ist eine effiziente und zugleich effektive Nachbeobachtung und -behandlung möglich.

Zur Evaluierung der Pankreasenzyme Lipase, Amylase und Elastase1 und verschiedener Entzündungsparameter sowie des Markers Tumor M2-Pyruvatkinase bezüglich ihrer Verläufe und ihres diagnostischen Nutzens nach ERCP/EST, wurden im Rahmen dieser Arbeit 71 Patienten prospektiv in eine klinische Studie eingeschlossen. Es erfolgten Blutabnahmen und eine Erhebung der klinischen Beschwerden vor sowie 40min, 2h, 6h, 24h, 48h und 72h nach ERCP/EST. Die Datenanalyse erfolgte sowohl anhand der Gesamtgruppe als auch anhand dreier Untergruppen (blande-, peak- und Pankreatitisuntergruppe).

Bei der Auswertung der Enzymverläufe zeigten sich folgende Ergebnisse:

- Enzymtgleisungen nach ERCP/EST sind bereits nach 40min meßbar und erreichen im Mittel nach 6h ihr Maximum.
- die Enzyme fallen parallel wieder ab, Elastase1 bildet dabei keine Ausnahme wie in einzelnen Publikationen vorbeschrieben.
- bereits nach 2h läßt sich der weitere Verlauf durch die Lipase mit guter Sensitivität (76%) und Spezifität (94%) vorhersagen, d.h.
  - eine normale Lipase nach 2h läßt auf einen unkomplizierten Verlauf schließen
  - eine erhöhte Lipase nach 2h läßt auf einen komplizierten Verlauf schließen.
- Amylase und Elastase bieten keinen zusätzlichen Vorhersagewert.

Bei Betrachtung der Entzündungsparameter ergaben sich folgende Ergebnisse:

- bereits bei einer subklinischen Pankreasschädigung im Sinne eines Enzymanstieges tritt eine allgemeine Entzündungsreaktion ein.
- Tumor M2-Pyruvatkinase kann als einziger Parameter bei einem cut-off von 8U/ml mit guter Sensitivität (78%) und Spezifität (85%) zwischen reinen Enzymtgleisungen und post-ERCP/EST-Pankreatitiden trennen.
- Leukozyten, CRP und SAA steigen zwar i.d.R. 24h nach ERCP/EST signifikant an, bieten aber keinen wesentlichen diagnostischen Nutzen.
- a1-Antitrypsin, a2-Makroglobulin und PMN-Elastase zeigen keine relevanten Verlaufsänderungen und bieten somit keinen diagnostischen Nutzen.

Faßt man die Ergebnisse der Enzyme und der Entzündungsparameter zusammen, so läßt sich festhalten, daß auch klinisch unauffällige Enzymtgleisungen nach ERCP/EST mit einer entzündlichen Reaktion einhergehen, die allerdings reversibel erscheint. Welche Faktoren letztlich die Entwicklung einer manifesten post-ERCP/EST-Pankreatitis begünstigen, bleibt weiterhin unbeantwortet. Für den Kliniker kann die Lipase eine frühe Vorhersage für den weiteren Verlauf geben. Zur weiteren Differenzierung der komplikativen Verläufe ist die Tumor M2-Pyruvatkinase am besten geeignet. Sie ist in der Lage, anhand eines geeigneten

cut-offs auf post-ERCP/EST-Pankreatitiden zu fokussieren. Somit decken sich die Ergebnisse bzgl. der Tumor M2-Pyruvatkinase mit neueren Einschätzungen, die ebenfalls einen Stellenwert des Enzyms bei entzündlichen Prozessen vermuten.

Auf Grund dieser Erkenntnisse müssen weiterführende Untersuchungen zeigen, ob die Tumor M2-Pyruvatkinase nicht bereits zu früheren Zeitpunkten (z.B. nach 12h oder 18h) eine signifikante Differenzierung zulässt und inwieweit sie eventuell auch bei der Prognosefindung von entscheidender Bedeutung sein kann. Auch sollten die hiesigen Ergebnisse an Kollektiven überprüft werden, bei denen der momentane Goldstandard, das CT, als Diagnostikum neben dem hier verwendeten Algorithmus aus Enzymverlauf und Klinik angewendet wird.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Agarwal-N; Pitchumoni-CS; Sivaprasad-AV: Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am-J-Gastroenterol* 1990 Apr; 85(4):356-366
2. al-Hadeedi-S; Leaper-DJ: Falls in hemoglobin saturation during ERCP and upper gastrointestinal endoscopy. *World-J-Surg.* 1991 Jan-Feb; 15(1): 88-94
3. Arcidiacono-R; Gambitta-P; Rossi-A; Grosso-C; Bini-M; Zanasi-G: The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy.* 1994 Nov; 26(9): 715-718
4. Arora-KK; Fanciulli-M; Pedersen-PL: Glucose phosphorylation in tumor cells. Cloning, sequencing and overexpression in active form of full-length cDNA encoding a mitochondrial bindable form of hexokinase. *J-Biol-Chem.* 1990; 265: 6481-6488
5. Arvanitidis-D; Hatzipanayiotis-J; Koutsounopoulos-G; Frangou-E: The effect of octreotide on the prevention of acute pancreatitis and hyperamylasemia after diagnostic and therapeutic ERCP. *Hepatogastroenterology* 1998Jan-Feb; 45(19): 248-252
6. Banks-RE; Evans-SW; Alexander-D; Van-Leuven-F; Whicher-JT; McMahon-MJ: Alpha 2 macroglobulin state in acute pancreatitis. Raised values of alpha 2 macroglobulin-protease complexes in severe and mild attacks. *Gut.* 1991 Apr; 32(4): 430-434
7. Becker-V: Akute Pankreatitis. Funktionelle Morphologie einer eigentumlichen Erkrankung. *Z-Gastroenterol.* 1981 May; 19(5): 203-211
8. Bernardi-M; Havelka-J; Zaugg-PY; Buhler-H: Endoscopic papillotomy in benign biliary tract diseases: nature, frequency and severity of complications. *Schweiz-Med-Wochenschr.* 1995 Apr 15; 125(15): 727-730
9. Bilbao-MK; Dotter-CT; Lee-TG; Katon-RM: Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). A study of 10,000 cases. *Gastroenterology.* 1976 Mar; 70(3): 314-320
10. Binmoeller-KF; Dumas-R; Harris-AG; Delmont-JP: Effect of somatostatin analog octreotide on human sphincter of Oddi. *Dig-Dis-Sci.* 1992 May; 37(5): 773-777
11. Binmoeller-KF; Harris-AG; Dumas-R; Grimaldi-C; Delmont-JP: Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? *Gut.* 1992 Aug; 33(8): 1129-1133
12. Bordas-JM; Toledo-Pimentel-V; Llach-J; Elena-M; Mondelo-F; Gines-A; Teres-J: Effects of bolus somatostatin in preventing pancreatitis after endoscopic pancreatography: results of a randomized study. *Gastrointest-Endosc.* 1998 Mar; 47(3): 230-234
13. Borregaard-N: The human neutrophil. Function and dysfunction. *Eur-J-Haematol.* 1988 Nov; 41(5): 401-413

14. Brandes-JW; Scheffer-B; Lorenz-Meyer-H; Korst-HA; Littmann-KP: ERCP: Complications and prophylaxis a controlled study. *Endoscopy*. 1981 Jan; 13(1): 27-30
15. Brinck-U; Eigenbrodt-E; Oehmke-M; Mazurek-S; Fischer-G: L- and M2-pyruvate kinase expression in renal cell carcinomas and their metastases. *Virchow-Arch* 1994; 424: 177-185
16. Bub-H; Burner-W; Riemann-JF; Stolte-M: Morphology of the pancreatic ductal epithelium after traumatisation of the papilla of Vater or endoscopic retrograde pancreatography with contrast media in cats. *Scand-J-Gastroenterol*. 1983; 18:581-92
17. Buchler-M; Malfertheiner-P; Schoetensack-C; Uhl-W; Beger-HG: Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int-J-Pancreatol*. 1986 Oct; 1(3-4): 227-235
18. Buchler-M; Malfertheiner-P; Uhl-W; Beger-HG: Diagnostic and prognostic value of serum elastase 1 in acute pancreatitis. *Klin-Wochenschr*. 1986 Nov 17; 64(22): 1186-1191
19. Cerwenka-H; Aigner-R; Bacher-H; Werkgartner-G; El-Shabrawi-A; Quehenberger-F; Mischinger-HJ: TUM2-PK (Pyruvate Kinase Type Tumor M2), CA19-9 and CEA in Patients with Benign, Malignant and Metastasizing Pancreatic Lesions. *Anticancer-Res* 1999; 19:849-852
20. Chen-YK; Foliente-RL; Santoro-MJ; Walter-MH; Collen-MJ: Endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis: increased risk associated with nondilated bile ducts and sphincter of oddi dysfunction. *Am-J-Gastroenterol*. 1994 Mar; 89(3): 327-333
21. Clave-P; Guillaumes-S; Blanco-I; Nabau-N; Merce-J; Farre-A; Marruecos-L; Lluís-F: Amylase, lipase, pancreatic isoamylase, and phospholipase A in diagnosis of acute pancreatitis. *Clin-Chem*. 1995 Aug; 41(8 Pt 1): 1129-1134
22. Clavien-PA; Burgan-S; Moossa-AR: Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis [see comments]. *Br-J-Surg*. 1989 Dec; 76(12): 1234-1243
23. Clavien-PA; Robert-J; Meyer-P; Borst-F; Hauser-H; Herrmann-F; Dunand-V; Rohner-A: Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination [see comments]. *Ann-Surg*. 1989 Nov; 210(5): 614-620
24. Colleen-MJ; Hanan-MR; Maher-JA; Stubrin-SE: Modification of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) septic complications by the addition of an antibiotic to the contrast media. *Am-J-Gastroenterol* 1980; 74: 493-496
25. Conn-M; Goldenberg-A; Concepcion-L; Mandeli-J: The effect of ERCP on circulating pancreatic enzymes and pancreatic protease inhibitors. *Am-J-Gastroenterol*. 1991 Aug; 86(8): 1011-1014
26. Cotton-PB; Lehman-G; Vennes-J; Geenen-JE; Russell-RCG; Meyers-WC; Liguory-C; Nickl-N: Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest-Endosc*. 1991; 37: 383-393

27. Dominguez-Munoz-JE; Carballo-F; Garcia-MJ; Miguel-de-Diego-J; Gea-F; Yanguela-J; de-la-Morena-J: Monitoring of serum proteinase--antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig-Dis-Sci.* 1993 Mar; 38(3): 507-513
28. Dominguez-Munoz-JE; Effert-B; Sauerbruch-T; Malfertheiner-P: Dynamics and Factors Related with the ERCP-Induced Elavation of Serum Pancreatic Enzymes. *Digestion* 1995; 56:280 (Abstract)
29. Doppl-WE; Weber-HP; Temme-H; Kloer-HU; Federlin-K: Evaluation of ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatic damage: A prospective study on the time course and the significance of serum levels of pancreatic secretory enzymes. *Eur-J-Med-Res.* 1995/96 Mar; 1: 303-311
30. Eigenbrodt-E; Basenau-D; Holthusen-S; Mazurek-S; Fischer-G: Quantification of tumor type M2 pyruvate kinase (Tu M2-PK) in human carcinomas. *Anticancer-Res* 1997; 17: 3153-3156
31. Eigenbrodt-E; Reinacher-M; Scheefers-Borchel-U; Scheefers-H; Friis-R: Double role for pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells. *Critical-Reviews-in-Oncogenesis* 1992; 3(1,2): 91-115
32. Flamion-B; Delhayre-M; Horanyi-Z; Delange-A; Demanet-H; Quenon-M; Van-Melsen-A; Cremer-M; Delcourt-A: Comparison of elastase-1 with amylase, lipase, and trypsin-like immunoreactivity in the diagnosis of acute pancreatitis. *Am-J-Gastroenterol.* 1987 Jun; 82(6): 532-535
33. Freeman-ML; Nelson-DB; Sherman-S; Haber-GB; Herman-ME; Dorsher-PJ; Moore-JP; Fennerty-MB; Ryan-ME; Shaw-MJ; Lande-JD; Pheley-AM: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy [see comments]. *N-Engl-J-Med.* 1996 Sep 26; 335(13): 909-918
34. Geokas-MC; Murphy-R; McKenna-RD: The role of elastase in acute pancreatitis. I. Intrapancreatic elastolytic activity in bile-induced acute pancreatitis in dogs. *Arch-Pathol.* 1968 Aug; 86(2): 117-126
35. Glasbrenner-B; Adler-G: Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1993 Dec; 40(6): 517-521
36. Glaser-WR: *Varianzanalyse.* Fischer, Stuttgart – New York, 1978
37. Go-VLW et al.: *The pancreas: biology, pathobiology, and disease.* Second edition, Raven Press, Ltd., New York 1993
38. Gorelick-FS; Modlin-IM; Leach-SD; Carangelo-R; Katz-M: Intracellular proteolysis of pancreatic zymogens. *Yale-J-Biol-Med.* 1992 Sep-Oct; 65(5): 407-420; discussion 437-440
39. Gottlieb-K; Sherman-S; Pezzi-J; Esber-E; Lehman-GA: Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am-J-Gastroenterol.* 1996 Aug; 91(8): 1553-1557

40. Gross-V; Leser-HG; Heinisch-A; Scholmerich-J: Inflammatory mediators and cytokines--new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis?. *Hepatogastroenterology*. 1993 Dec; 40(6): 522-530
  41. Gross-V; Scholmerich-J; Leser-HG; Salm-R; Lausen-M; Ruckauer-K; Schoffel-U; Lay-L; Heinisch-A; Farthmann-EH; et-al: Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig-Dis-Sci*. 1990 Jan; 35(1): 97-105
  42. Gumaste-VV: Diagnostic tests for acute pancreatitis. *Gastroenterologist*. 1994 Jun; 2(2): 119-130
  43. Gumaste-VV; Roditis-N; Mehta-D; Dave-PB: Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am-J-Gastroenterol*. 1993 Dec; 88(12): 2051-2055
  44. Halangk-W; Lerch-MM; Brandt-Nedele-B; Roth-W; Ruthenbuerger-M; Reinheckel-T; Domschke-W; Lippert-H; Peters-C; Deussing-J: Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J-Clin-Invest*. 2000 Sep; 106(6): 773-781
  45. Halme-L; Doepel-M; von Numers-H; Edgren-J; Ahonen-J: Complications of diagnostic and therapeutic ERCP. *Ann-Chir-Gynaecol*. 1999; 88(2): 127-131
  46. Hamilton-I; Lintott-DJ; Rothwell-J; Axon-ATR: Acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin-Radiol* 1983; 34: 543-546
  47. Hannigan-BF; Keeling-PWN; Slavin-B; Thompson-RPH: Hyperamylasemia after ERCP with ionic and non-ionic contrast media. [letter] *Gastrointest-Endoscopy*. 1985; 31(2): 109-110
  48. Hardt-PD: Einfluß von Octreotid einem langwirksamen Somatostatinanalogon, auf die Enzymveränderungen nach endoskopischer retrograder Cholangiopankreatikographie (ERCP) und endoskopischer Sphinkterotomie (EST). Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen 1995
  49. Hardt-PD; Fadgyas-T; Kress-O; Doppl-WE; Weber-HP; Bimler-EA; Temme-H; Klor-HU: Determination of elastase-1 serum levels in post ERCP/EST pancreatic damage. *Z-Gastroenterol*. 1999 Aug; 37(8): 701-705
  50. Hartung-J; Elpelt-B; Kloesener-KH: Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg München-Wien, 1985
  51. Heath-DI; Cruickshank-A; Gudgeon-AM; Jehanli-A; Shenkin-A; Imrie-CW: The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 1995 May; 10(4): 347-353
  52. Helwig-A; Dinkel-E; Mundinger-A; Biebl-S; Buscher-HP; Ruckauer-K: [The place of ERCP in pancreatic diagnosis. The change caused by sonography and computed tomography]. *Radiologe*. 1990 Sep; 30(9): 413-419
-

53. Hoffmann-O: Standard Software Paket PC-Statistik. Deskriptive und analytische Statistik, uni- und multivariate Verfahren. Version 4.01, 1997
54. Horl-M; Bruch-HP; Wunsch-PH; Henrich-HA: [Pathobiochemistry of acute pancreatitis--experimental studies]. *Verh-Dtsch-Ges-Pathol.* 1987; 71: 250-254
55. Hotz-J; Layer-P; Goebell-H: Calcium and pancreatitis. Elsevier Science Publishers B.V. 1984; Pancreatitis – concepts and classifications: 159-163
56. Hugo-F; Fischer-G; Eigenbrodt-E: Quantitative detection of tumor M2-PK in serum and plasma. *Anticancer-Res* 1999; 19: 2753-2758
57. Hugo-F; Mazurek-S; Zander-U; Eigenbrodt-E: In vitro effect of extracellular AMP on MCF-7 breast cancer cells: inhibition of glycolysis and cell proliferation. *J-Cell-Physiol.* 1992; 153: 539-549
58. Kiviniemi-H; Juvonen-T; Maekela-J: Acute phase response in patients with uncomplicated and complicated endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *HPB Surgery* 1994; 8: 129-131
59. Kivisaari-L; Alitalo-I: The immediate effects of retrograde pancreatography on the pancreas. *Eur-J-Radiol.* 1984 Feb; 4(1): 58-60
60. Kloppel-G; Dreyer-T; Willemer-S; Kern-HF; Adler-G: Human acute pancreatitis: its pathogenesis in the light of immunocytochemical and ultrastructural findings in acinar cells. *Virchows-Arch-A-Pathol-Anat-Histopathol.* 1986; 409(6): 791-803
61. Krebs-HA: The pasteur-effect and the relations between respiration and fermentation. *Essays in Biochemistry* 1972; 8: 1-34
62. LaFerla-G; Gordon-S; Archibald-M; Murray-WR: Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography.
63. Lankisch-PG; Koop-H; Winckler-K; Kaboth-U: alpha1-Antitrypsin in pancreatic diseases. *Digestion.* 1978; 18(1-2): 138-140
64. Lankisch-PG; Petersen-M; Gottesleben-F: High, not low, amylase and lipase levels indicate severe acute pancreatitis!. *Z-Gastroenterol.* 1994 Apr; 32(4): 213-215
65. Lasson-A; Berling-R; Ohlsson-K: CRP predicts complications in pancreatitis and peritonitis. *Prog-Clin-Biol-Res.* 1989; 308: 725-729
66. Lasson-A; Ohlsson-K: Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand-J-Gastroenterol.* 1984 Sep; 19(6): 779-786
67. Liras-G; Carballo-F; Dominguez-Munoz-E; De-la-Morena-J: Clinical value of an automated granulocyte elastase assay in predicting severity of acute pancreatitis. *Rev-Esp-Enferm-Dig.* 1995 Sep; 87(9): 641-652
68. Lott-JA: The value of clinical laboratory studies in acute pancreatitis [editorial]. *Arch-Pathol-Lab-Med.* 1991 Apr; 115(4): 325-326

69. Malfertheiner-P; Buchler-M; Stanescu-A; Uhl-W; Ditschuneit-H: Serum elastase 1 in inflammatory pancreatic and gastrointestinal diseases and in renal insufficiency. A comparison with other serum pancreatic enzymes. *Int-J-Pancreatol.* 1987 Jun; 2(3): 159-170
70. Malfertheiner-P; Dominguez-Munoz-JE: Clinical and laboratory diagnosis of acute pancreatitis. *Ann-Ital-Chir.* 1995 Mar-Apr; 66(2): 165-170
71. Malfertheiner-P; Dominguez-Munoz-JE: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int-J-Pancreatol.* 1993 Aug; 14(1): 1-8
72. Malfertheiner-P; Kemmer-TP: Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1991 Apr; 38(2): 97-100
73. Mazurek-S; Scheefers-Borchel-U; Scheefers-H; Michel-A; Basenau-D; Fischer-G; Dahlmann-N; Laumen-R; Eigenbrodt-E: Die Bedeutung der Pyruvatkinase in der Onkologie. *notabene medicine* 1993; 3: 97-103
74. Metthews-DE; Farewell-V: Using and understanding medical statistics. S Karger Basel-New York, 1985
75. Murata-A; Ogawa-M; Fujimoto-K; Kitahara-T; Kosaki-G: Changes in serum immunoreactive pancreatic elastase 1 in acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1982 Dec; 29(6): 278-280
76. Nakae-Y; Tanikawa-M: Serum alpha 2-macroglobulin-trypsin complex and early recognition of severe acute pancreatitis after endoscopic retrograde pancreatography. *J-Gastroenterol-Hepatol.* 1994 May-Jun; 9(3): 272-276
77. Nemesanszky-E; Tulassay-Z; Papp-J: Serum enzyme changes after endoscopic retrograde cholangio-pancreatography/ERCP/. *Acta-Hepatogastroenterol-Stuttg.* 1978 Jun; 25(3): 228-232
78. Oelckers-M; Wurbs-D: [Use of ERCP in pancreatic diseases] *Z-Gastroenterol.* 1992 May; 30(5): 379-384
79. Oezcueruemez-Porsch-M; Kunz-D; Hardt-PD; Fadgyas-T; Kress-O; Schulz-HU; Schnell-Kretschmer-H; Temme-H; Westphal-S; Luley-C; Kloer-HU: Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis. *Dig-Dis-Sci.* 1998 Aug; 43(8): 1763-1769
80. Okuno-M; Himeno-S; Kurokawa-M; Shinomura-Y; Kuroshima-T; Kanayama-S; Tsuji-K; Higashimoto-Y; Tarui-S: Changes in serum levels of pancreatic isoamylase, lipase, trypsin, and elastase 1 after endoscopic retrograde pancreatography. *Hepatogastroenterology* Hayakawa-T; Kondo-T; Shibata-T; Kitagawa-M; Sakai-Y; Sobajima-H; Ishiguro-H;. 1985 Apr; 32(2): 87-90
81. Olson-RC; Vennes-JA; Silvis-SE: Pancreatitis secondary to endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest-Endosc* 1976; 22: 232 A
82. Opie-EL: The theory of retrojection of bile into the pancreas. *Rev-Surg.* 1970 Jan-Feb; 27(1): 1-7



83. Orebaugh-L: Normal amylase levels in the presentation of acute pancreatitis. *Am-J-Emerg-Med.* 1994 Jan; 12(1): 21-24
84. Oremek-GM; Eigenbrodt-E; Rädle-J; Zeuzem-ST; Seiffert-UB: Value of the serum levels of the tumor marker TUM2-PK in pancreatic cancer. *Anticancer-Res* 1997; 17: 3031-3034
85. Oremek-GM; Teigelkamp-S; Kramer-W; Eigenbrodt-E; Usadel-KH: The pyruvate kinase isoenzyme tumor M2 (Tu M2-PK) as a tumor marker for renal carcinoma. *Anticancer-Res* 1999; 19: 2599-2602
86. Pezzilli-R; Billi-P; Miniero-R; Fiocchi-M; Cappelletti-O; Morselli-Labate-AM; Barakat-B; Sprovieri-G; Miglioli-M: Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig-Dis-Sci.* 1995 Nov; 40(11): 2341-2348
87. Puolakkainen-P; Valtonen-V; Paananen-A; Schroder-T: C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut.* 1987 Jun; 28(6): 764-771
88. Reiertsen-O; Skjoto-J; Jacobsen-CD; Rosseland-AR: Complications of fiberoptic gastrointestinal endoscopy--five years' experience in a central hospital. *Endoscopy.* 1987 Jan; 19(1): 1-6
89. Rinderknecht-H: Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int-J-Pancreatol.* 1988 Mar; 3(2-3): 105-112
90. Roszler-MH; Campbell-WL: Post-ERCP pancreatitis: association with urographic visualization during ERCP. *Radiology.* 1985 Dec; 157(3): 595-598
91. Saari-A; Kivisaari-L; Standertskjold-Nordenstam-CG; Brackett-K; Schroder-T: Experimental pancreatography: a comparison of three contrast media. *Scand-J-Gastroenterol* 1988; 23: 53-58
92. Schneider-J; Morr-H; Velcovsky-HG; Eigenbrodt-E: Quantitativer Nachweis von Tumor M2-Pyruvatkinase in EDTA-Plasma bei Patienten mit Lungenkrebserkrankungen. Kongreß für Labormedizin 1998; Posterpresentation
93. Scholmerich-J; Heinisch-A; Leser-HG: Diagnostic approach to acute pancreatitis: diagnosis, assessment of etiology and prognosis. *Hepatogastroenterology.* 1993 Dec; 40(6): 531-537
94. Schwartz-MK: Enzymes used in predicting high risk to colon cancer. *Clin-Biochem.* 1990; 23: 395-398
95. Seifert-E; Gail-K; Weismuller-J: Long term results after endoscopic sphincterotomy. *Dtsch-Med-Wochenschr.* 1982 Apr 23; 107(16): 610-614
96. Sherman-S; Lehman-GA: Complications of ERCP and endoscopic sphincterotomy – management and prevention. In: Barkin-JS; O'Phelan-CA eds. *Advanced therapeutic endoscopy.* New York: Raven Press 1990: 201-210

97. Sherman-S; Lehman-GA: ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis [published erratum appears in *Pancreas* 1992;7(3):402]. *Pancreas*. 1991 May; 6(3): 350-367
98. Sherman-S; Ruffolo-TA; Hawes-RH; Lehman-GA: Complications of endoscopic sphincterotomy. A prospective series with emphasis on the increased risk associated with sphincter of Oddi dysfunction and nondilated bile ducts. *Gastroenterology*. 1991 Oct; 101(4): 1068-1075
99. Sivak-MV Jr: Endoscopic management of bile duct stones. *Am-J-Surg*. 1989 Sep; 158(3): 228-240
100. Staal-GEJ; Kalff-A; Heesbeen-EC; Van Veelen-CWM; Rijksen-G: Subunit composition, regulatory properties, and phosphorylation of phosphofructokinase from human gliomas. *Cancer-Res*. 1987; 47: 5047-5051
101. Steer-ML: Experimental models of pancreatitis. In: Berger-HG; Ranson-JHL, eds. *Acute pancreatitis: experimental and clinical aspects of pathogenesis and management*. London: Bailliere Tindal 1988: 207-226
102. Steer-ML: How and where does acute pancreatitis begin?. *Arch-Surg*. 1992 Nov; 127(11): 1350-1353
103. Sternlieb-JM; Aronchick-CA; Retig-JN; Dabezies-M; Saunders-F; Goosenberg-E; Infantolino-A; Ionna-S; Maislin-G; Wright-SH; et-al: A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the effect of prophylactic octreotide on ERCP-induced pancreatitis [see comments] *Am-J-Gastroenterol*. 1992 Nov; 87(11): 1561-1566
104. Sziegoleit-A; Linder-D: Die menschliche Pankreaselastase 1 – biochemische und klinische Aspekte. *Medwelt* 1991; 42: 682-684
105. Tedesco-FJ; Vennes-JA; Dreyer-M: Endoscopic sphinkterotomy: the USA experience. In: Okabe-H; Honda-T; Oshiba-F; eds. *Endoscopic surgery*, New York: Elsevier Science Publishing Co. 1984: 41-46
106. Testoni-PA; Bagnolo-F; Natale-C; Primignani-M: Incidence of post-endoscopic retrograde-cholangiopancreatography/ sphincterotomy pancreatitis depends upon definition criteria. *Dig-Liver-Dis*. 2000 Jun-Jul; 32(5): 412-418
107. Testoni-PA; Lella-F; Bagnolo-F; Buizza-M; Colombo-E: Controlled trial of different dosages of octreotide in the prevention of hyperamylasemia induced by endoscopic papillosphincterotomy. *Ital-J-Gastroenterol*. 1994 Dec; 26(9): 431-436
108. Testoni-PA; Lella-F; Bagnolo-F; Caporuscio-S; Cattani-L; Colombo-E; Buizza-M: Long-term prophylactic administration of octreotide reduces the rise in serum amylase after endoscopic procedures on Vater's papilla. *Pancreas*. 1996 Jul; 13(1): 61-65
109. Thomas-L: *Labor und Diagnose*. TH-Books, 5.erw. Auflage 2000
110. Thomson-HJ; Brydon-WG; Obekpa-PO; Saunders-JH; Smith-AN: Enzymatic changes following endoscopic papillotomy. *J-R-Coll-Surg-Edinb*. 1987 Feb; 32(1): 19-21

111. Tulassay-Z; Papp-J; Koranyi-L; Szathmari-M; Tamas-G Jr: Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangio-pancreatography. *Acta-Gastroenterol-Belg*. 1981 Nov-Dec; 44(11-12): 538-544
112. Tulassay-Z; Papp-J; Szathmari-M; Kisfaludy-S; Koranyi-L; Tamas-G: Changes in glucose tolerance after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gut*. 1981 Jul; 22(7): 575-578
113. Uhl-W; Buchler-M; Malfertheiner-P; Martini-M; Beger-HG: PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991 May; 6(3): 253-259
114. Vaira-D; D'Anna-L; Ainley-C; Dowsett-J; Williams-S; Baillie-J; Cairns-S; Croker-J; Salmon-P; Cotton-P; et-al: Endoscopic sphincterotomy in 1000 consecutive patients [see comments]. *Lancet*. 1989 Aug 19; 2(8660): 431-43
115. Van Veelen-CWM; Verbiest-H; Zuelch-KJ; Van Ketel-BA; Van der Vlist-MJM, Vlug-AMC; Rijksen-G; Staal-GEJ: L-alanine inhibition of pyruvate kinase from tumors of the central nervous system. *Cancer-Res*. 1979; 39: 4263-4269
116. Ventrucchi-M: Update on laboratory diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Dig-Dis*. 1993; 11(3): 189-196
117. Ventrucchi-M; Pezzilli-R; Gullo-L; Plate-L; Sprovieri-G; Barbara-L: Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease [see comments]. *Dig-Dis-Sci*. 1989 Jan; 34(1): 39-45
118. Ventrucchi-M; Pezzilli-R; Naldoni-P; Plate-L; Baldoni-F; Gullo-L; Barbara-L: Serum pancreatic enzyme behavior during the course of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1987; 2(5): 506-509
119. Viedma-JA; Perez-Mateo-M; Agullo-J; Dominguez-JE; Carballo-F: Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut*. 1994 Jun; 35(6): 822-827
120. Viedma-JA; Perez-Mateo-M; Dominguez-JE; Carballo-F: Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*. 1992 Sep; 33(9): 1264-1267
121. Warburg-O: Über den Stoffwechsel der Tumoren. Springer Verlag Berlin, 1926
122. Weber-HP: Untersuchung zur ERCP-induzierten Schädigung des Pankreas. Prospektive klinische und biochemische Erhebung unter besonderer Berücksichtigung von Lipase, Pankreaselastase und Akut-Phase Proteinen. Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen 1995

## 8 Anhang

### 8.1 Originaldaten

Legende:

Bezeichnung	Kategorie
Maßnahme	1=ERCP 2=EST
Geschlecht	0=männlich 1=weiblich
Gesamtdauer	in min.
Pankansp = Anzahl der Pankreasanspritzungen	
KM-Pankr = Kontrastmittelmenge im Pankreasgang	in ml
KM-Gesamt = Kontrastmittelmenge insgesamt	in ml
Durchleu = Durchleuchtungsdauer	in sec.
U-Ablauf = Untersuchungsablauf	1=leicht 2=mittel 3=schwer 4=Abbruch
KM-Abfluß = Kontrastmittelabfluß aus Gangsystem:	1=gut 2=mittel 3=schlecht
CHE = Cholezystektomie	0=nein 1=ja
CHL = Cholezystolithiasis	0=nein 1=ja
CDL = Choledocholithiasis	0=nein 1=ja
CDS = Choledochussludge	0=nein 1=ja
Papillenstenose	0=nein 1=ja
Duodenaldivertikel	0=nein 1=ja
Alkohol = Alkoholkonsum	0=kein 1=gelegentlich 2=regelmäßig 3=keine Angaben
Alk-Sorte = Alkoholsorte	1=4% 2=10% 3=40% 4=4%+40% 5=4%+10%
Schmerzen	0=keine 1=leicht 2=mittel 3=schwer
blande-Gruppe = Lipase < 3-facher ONW	0=nein 1=ja
peak-Gruppe = Lipase = 3-facher ONW	0=nein 1=ja
Pankreatitis-Gruppe = Amylase = 3-fache Norm und Abdominalschmerz über jeweils 24h	0=nein 1=ja

In den anschließenden Tabellen werden die Originaldaten wiedergegeben.

## Strukturdaten

Pat. Nr	ALTER	GESCHLECHT	GROESSE	GEWICHT	BMI	MASSNAHME	ALKOHOL	ALK-SORTE
1	80	0	170	64	22,15	1	1	2
2	71	1	158	44	17,63	2	1	1
4	67	0	172	72	24,34	2	0	0
5	67	1	152	67	29,00	2	0	0
6	69	1	160	56	21,88	2	0	0
7	70	1	170	73	25,26	1	2	3
8	56	1	162	70	26,67	2	2	1
9	75	1	160	63	24,61	2	0	0
10	75	1	170	94	32,53	1	0	0
11	43	1	166	57	20,69	1	0	0
12	54	1	170	105	36,33	1	0	0
16	56	1	165	76	27,92	2	1	5
18	56	1	144	65	31,35	2	0	0
22	73	1	165	60	22,04	2	1	1
23	55	0	173	105	35,08	1	2	1
24	52	1	167	73	26,18	1	0	0
25	55	0	184	100	29,54	1	1	1
26	79	0	152	57	24,67	1	0	0
27	38	1	160	48	18,75	1	0	0
28	54	1	150	47	20,89	2	1	4
29	65	1	164	60	22,31	1	0	0
30	69	1	153	75	32,04	2	0	0
32	56	1	164	64	23,80	2	1	5
33	69	0	165	79	29,02	2	1	1
34	51	1	162	64	24,39	1	0	0
38	31	0	176	85	27,44	2	1	1
40	54	0	178	61	19,25	2	2	4
41	59	1	165	61	22,41	2	1	1
42	21	1	170	54	18,69	1	0	0
44	72	1	172	61	20,62	1	1	1
45	54	0	165	67	24,61	1	1	2
46	63	1	158	64	25,64	1	1	5
48	68	0	170	62	21,45	2	1	1
49	71	1	172	90	30,42	1	1	1
52	79	0	176	70	22,60	2	1	4
53	59	1	155	57	23,73	2	0	0
54	74	0	168	68	24,09	1	0	0
55	64	1	162	79	30,10	2	1	1
56	81	0	179	68	21,22	2	0	0
57	61	1	164	75	27,89	1	1	2
58	44	0	172	77	26,03	2	1	1
60	56	0	176	82	26,47	2	0	0
61	76	1	165	80	29,38	2	1	4
62	25	0	191	115	31,52	2	1	1
64	50	0	169	60	21,01	2	0	0
67	47	0	182	79	23,85	2	2	4
68	18	0	182	89	26,87	2	3	-
69	53	1	162	73	27,82	2	0	0
71	37	0	186	86	24,86	1	2	1
73	63	1	155	63	26,22	1	0	0
74	76	1	158	66	26,44	2	1	3
75	57	1	160	68	26,56	2	1	1
76	53	1	168	78	27,64	2	0	0
77	74	0	159	79	31,25	1	0	0
78	58	1	160	79	30,86	2	0	0
80	38	1	169	55	19,26	2	1	2
81	63	0	170	100	34,60	2	0	0
82	69	1	160	45	17,58	2	0	0
83	67	1	169	80	28,01	2	1	5
84	57	1	162	74	28,20	2	1	4
85	49	1	175	74	24,16	2	1	1
86	31	0	170	76	26,30	2	1	1
88	41	1	159	85	33,62	2	0	0
89	47	1	156	60	24,65	2	0	0
90	81	1	173	80	26,73	1	0	0
91	46	1	168	72	25,51	1	2	2
92	63	1	171	105	35,91	2	1	4
93	59	1	172	74	25,01	1	1	1
95	28	0	165	63	23,14	2	0	0
97	53	0	168	75	26,57	1	2	2
98	63	1	168	78	27,64	2	2	1

## Strukturdaten

Pat. Nr.	GESAMTDAUER	PANKANSP	KM-PANKR	KM-GESAMT	DURCHLEU	U-ABLAUF	KM-ABFLUSS
1	35	0	0,0	5,5	294	3	1
2	30	1	0,5	6,0	228	2	2
4	32	1	2,0	12,0	268	3	1
5	15	2	1,0	1,0	60	4	3
6	70	4	3,0	7,5	294	3	2
7	10	0	0,0	1,0	98	4	1
8	85	8	2,5	8,0	356	3	1
9	53	4	2,5	13,0	439	2	1
10	20	2	3,5	10,0	473	2	2
11	25	9	2,0	5,0	443	2	3
12	15	3	1,5	1,5	102	2	3
16	15	0	0,0	6,0	167	1	2
18	50	4	3,0	5,5	300	2	2
22	100	3	2,0	9,0	354	3	2
23	17	0	0,0	7,0	232	4	3
24	10	3	1,0	6,0	209	1	1
25	15	7	8,0	20,0	353	1	3
26	30	3	1,0	1,0	289	3	3
27	7	1	0,5	4,0	204	1	1
28	20	0	0,0	7,5	379	3	3
29	15	0	0,0	12,0	213	2	3
30	20	0	0,0	7,0	101	1	1
32	47	4	2,0	10,0	527	3	1
33	24	3	1,0	11,0	406	1	1
34	35	5	3,0	7,0	530	2	2
38	35	3	2,0	3,0	153	2	3
40	32	2	2,0	5,0	347	2	1
41	47	15	1,5	3,0	177	2	1
42	6	0	0,0	3,0	89	1	1
44	20	3	1,0	20,0	577	1	1
45	20	5	2,5	2,5	241	1	1
46	12	2	0,5	7,0	220	1	2
48	42	1	1,0	1,0	229	2	1
49	15	1	2,0	7,0	216	1	2
52	33	0	0,0	4,0	472	2	3
53	37	3	0,8	8,0	867	2	2
54	17	1	3,5	16,0	649	1	3
55	35	1	1,0	9,0	285	2	2
56	92	3	2,0	9,5	636	3	1
57	13	4	3,5	13,5	494	1	1
58	52	1	2,0	7,0	493	1	2
60	75	20	5,0	10,0	616	3	2
61	26	2	2,0	11,0	250	2	2
62	31	2	0,5	0,5	147	2	1
64	45	11	1,0	2,0	290	2	1
67	50	3	0,7	4,7	405	2	2
68	74	3	0,7	11,0	1018	2	1
69	430	0	0,0	5,0	430	1	2
71	20	3	5,0	19,0	385	1	2
73	13	2	1,5	1,5	240	2	3
74	40	0	0,0	14,5	339	3	1
75	30	3	1,5	10,5	424	1	1
76	52	5	2,0	3,0	874	3	2
77	10	5	1,5	2,5	133	1	2
78	20	0	0,0	6,0	326	1	1
80	30	2	0,5	2,5	140	2	1
81	27	1	1,0	6,5	459	1	1
82	32	2	3,0	5,5	569	1	2
83	30	4	1,5	7,0	302	2	1
84	25	0	0,0	5,5	345	2	1
85	73	2	1,5	6,0	520	3	3
86	25	7	1,5	4,0	203	2	3
88	30	1	0,5	4,5	203	2	2
89	53	2	0,5	23,0	654	2	1
90	33	2	0,5	3,5	454	2	2
91	12	7	3,5	7,0	356	2	3
92	40	6	3,0	8,0	565	3	2
93	13	3	1,0	1,0	234	2	2
95	40	2	1,0	6,0	437	1	1
97	15	8	1,5	1,5	138	3	2
98	105	3	0,5	8,0	531	3	1

## Strukturdaten

Pat. Nr.	CHE	CHL	CDL	CDS	PAPILLENSTENOSE	DUODENALDIVERTIKEL
1	1	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	1	1
4	0	1	0	1	1	0
5	0	0	0	0	1	0
6	1	0	0	0	1	0
7	0	0	0	0	1	0
8	0	0	0	0	1	0
9	1	0	0	1	1	0
10	1	0	0	0	1	0
11	0	0	0	0	0	0
12	1	0	0	1	1	0
16	1	0	0	0	1	0
18	1	0	1	0	0	0
22	0	1	1	0	1	1
23	0	1	0	0	1	0
24	0	1	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0
26	1	0	0	0	0	0
27	1	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	1	0
29	0	1	1	0	1	0
30	1	0	0	0	0	0
32	1	0	0	0	1	0
33	0	1	0	0	1	0
34	0	0	0	0	0	1
38	0	0	0	0	1	0
40	0	0	0	0	1	0
41	1	0	0	0	1	0
42	0	0	0	0	1	0
44	1	0	0	1	0	0
45	1	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0
48	1	0	0	0	1	1
49	0	1	0	0	1	0
52	0	1	0	0	1	0
53	0	0	0	1	1	0
54	1	0	0	1	1	0
55	1	0	0	1	1	0
56	1	0	0	0	1	0
57	0	1	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	1	0
61	1	0	0	0	1	0
62	0	0	0	0	1	0
64	1	0	0	0	1	1
67	0	0	0	0	1	0
68	0	0	0	0	1	0
69	1	0	0	1	1	0
71	0	0	0	0	1	0
73	0	0	0	0	1	0
74	0	1	0	0	1	0
75	0	1	0	0	0	0
76	0	0	0	0	1	1
77	0	0	0	0	1	0
78	0	1	0	0	1	0
80	0	1	0	0	1	0
81	0	1	0	0	1	0
82	0	0	0	0	1	0
83	0	1	1	0	1	0
84	0	0	0	0	0	1
85	0	1	0	0	1	0
86	0	0	0	0	1	0
88	1	0	0	0	1	0
89	0	0	0	0	1	0
90	0	0	0	0	1	0
91	0	0	0	0	0	0
92	0	1	0	1	1	0
93	0	1	0	0	1	1
95	0	0	0	0	1	0
97	0	0	0	0	0	0
98	0	0	0	0	1	1

## Lipasewerte

Pat Nr	LIPASE vor	LIPASE 40	LIPASE 2	LIPASE 6	LIPASE 24	LIPASE 48	LIPASE 72
1	227	156	138	124	181	147	121
2	43	27	50	55	48	42	40
4	344	407	7632	36800	4430	289	285
5	130	510	1234	5472	2090	268	194
6	127	165	117	144	129	167	171
7	403	365	375	349	263		190
8	107	1420	1580	1740	8200	8400	1590
9	49	78	97	64	35	83	89
10	181	239	339	439	1038	240	211
11	103	122	122	125	108	122	134
12	88	770	790	421	1430	401	223
16	161	144	156	160	228	216	173
18	99	1686	1913	972	110	113	148
22	88	103	94	95	296	97	96
23	182	144	128	120	146	132	162
24	294	268	302	342	139	144	186
25	250	133	113	107	134	212	250
26	73	56	52	58	67	91	
27	94	91	126	2131	278	126	109
28	9	11	9	13	30	29	11
29	124	130	127	149	262	289	183
30	123	162	149	83	73	81	140
32	62	1255	1096	3035	1118	109	49
33	160	216	3140	14138	834	450	379
34	50	204	168	92	123	131	53
38	169	204	197	144	309	170	142
40	76	51	58	236	73	70	
41	331	279	327	23400	3900	1170	
42	490	112	403	430	222	218	
44	66	1075	1568	1419	376	74	58
45	137	244	343	150	171	99	146
46	108	380	630	13500	3840	580	270
48	163	230	486	479	478	438	328
49	81	1632	1341	400	107	92	88
52	65	97	67	53	120	78	66
53	120	805	2408	17600	10900	2547	176
54	209	121	8800	17000	2240	830	880
55	60	57	52	62	84	93	82
56	426	1340	1980	1430	273	270	268
57	96	158	201	170	137	119	
58	168	383	1875	18200	2190	489	800
60	59		514	1720	121	83	
61	112	423	2480	15500	2070	238	398
62	41	211	389	1220	12100	1390	357
64	70	1270	770	368	780	3763	284
67	101	415	6064	315	600	124	99
68	122	179	371	224	409	279	
69	91	99	94	148	173	145	111
71	114	2116	1453	477	950	306	
73	170	1517	1800	444	206	217	195
74	42	34	82	27	31	37	28
75	223	396	672	2063	1212	94	106
76	128	1016	1491	2327	3508	445	236
77	318	442	379	381	342	312	281
78	92	73	84	61	92	104	
80	169	128	3540	20500	171	143	
81	88	112	96	87	103	104	
82	65	412	503	495	51	91	135
83	100	108	172	211	195	140	
84	87	86	62	76	80	61	
85	83	121	305	254	166	151	
86	113	113	186	186	129	254	260
88	82	62	100	40	59	74	68
89	65	352	461	1500	957	147	138
90	259	265	292	7661	471	176	209
91	195	185	168	149	165	254	217
92	112	84	87	143	99	111	92
93	82	95	6307	7424	645	260	325
95	30	102	144	286	124	112	109
97	303	173	165	324	138	133	166
98	27	27	54	39	27	27	



## Amylasewerte

Pat Nr	AMYLASEvor	AMYLASE_40	AMYLASE 2	AMYLASE 6	AMYLASE 24	AMYLASE 48	AMYLASE 72
1	53	48	46	47	48	42	37
2	44	25	37	38	26	40	40
4	81	89	559	3652	1684	258	110
5	23	51	85	314	243	59	33
6	26	31	29	33	37	33	32
7	83	72	85	80	72		51
8	25	105	189	283	1274	849	322
9	51	36	41	36	30	44	43
10	47	47	55	65	184	74	46
11	45	43	44	43	41	43	42
12	29	61	77	70	210	116	37
16	65	65	83	81	67	62	49
18	26	93	131	119	31	27	28
22	25	26	26	26	94	52	43
23	46	44	39	41	50	49	52
24	27	0	0	29	24	26	30
25	88	47	45	38	38	54	54
26	36	33	28	32	37	42	
27	45	43	41	160	128	56	46
28	13	12	13	13	10	11	13
29	28	39	39	44	70	60	45
30	25	21	24	22	19	17	25
32	20	66	75	172	138	33	15
33	44	53	171	718	251	121	59
34	14	17	20	21	17	14	12
38	23	30	36	35	47	27	23
40	35	29	30	46	37	34	
41	60	91	105	1298	462	126	
42	68	32	48	61	63	47	
44	21	46	62	88	63	25	18
45	31	35	42	36	31	30	33
46	32	52	75	521	431	81	41
48	48	44	72	89	114	90	63
49	33	82	96	78	45	44	40
52	12	24	15	14	17	14	14
53	26	45	81	473	557	156	30
54	46	37	193	563	261	78	55
55	20	20	18	18	25	27	31
56	98	119	178	187	99	85	53
57	47	44	52	50	52	56	
58	110	139	254	2794	748	288	193
60	27		67	171	48	28	
61	36	59	182	1202	388	85	85
62	25	31	50	119	1200	265	90
64	22	95	81	69	140	215	51
67	18	36	333	37	83	29	22
68	24	24	24	26	145	40	
69	33	39	38	50	60	47	41
71	27	118	126	91	110	48	
73	56	115	145	115	65	93	74
74	15	16	16	13	15	17	17
75	70	70	104	214	340	68	49
76	45	65	92	161	396	118	54
77	45	63	58	60	46	44	41
78	17	43	62	59	52	24	
80	31	22	89	494	43	25	
81	40	37	38	31	35	40	
82	32	61	92	130	50	52	44
83	17	19	26	33	40	25	
84	16	15	12	19	21	17	
85	33	39	57	64	53	46	
86	27	29	41	39	26	35	37
88	37	46	97	50	47	27	28
89	35	37	45	117	140	35	41
90	59	53	51	315	130	51	45
91	23	22	20	21	19	23	22
92	63	49	50	63	53	50	47
93	27	26	333	687	262	82	71
95	22	27	27	46	43	35	32
97	39	35	32	44	37	46	36
98	22	14	16	16	12	12	

## Elastase1-Werte

Pat Nr	ELAST vor	ELAST 40	ELAST 2	ELAST 6	ELAST 24	ELAST 48	ELAST 72
1	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
2	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
4	2,0	2,0	10,0	50,0	35,6	2,0	2,0
5	2,0	2,0	2,0	5,1	2,4	2,0	2,0
6	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
7	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		2,0
8	2,0	2,0	2,0	2,0	3,0	7,3	4,3
9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
10	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
11	2,0	2,0	2,0	2,0	5,6	2,4	3,6
12	2,0	4,0	9,1	2,0	2,0	2,0	2,0
16	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
18	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
22	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
23	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
24	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
25	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
26	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
27	2,0	2,0	2,0	3,1	2,0	2,0	2,0
28	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
29	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
30	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
32	2,0	2,4	2,0	3,1	2,2	2,0	2,0
33	2,0	2,0	9,8	85,0	3,0	2,0	2,0
34	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
38	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
40	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
41	4,5	5,8	3,0	279,0	30,6	5,5	
42	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
44	2,0	2,4	3,0	4,0	2,0	2,0	2,0
45	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
46	2,0	2,7	2,4	125,0	31,0	3,3	2,3
48	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
49	2,0	3,6	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0
52	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
53	2,0	2,0	2,1	29,0	3,1	2,4	2,0
54	2,0	2,0	83,0	246,0	11,6	3,2	2,4
55	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
56	2,0	2,8	5,0	2,0	2,0	2,0	2,0
57	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
58	2,0	2,0	2,9	171,0	2,8	2,0	2,0
60	2,0		2,0	2,0	2,0	2,0	
61	2,0	2,0	4,9	100,0	4,8	2,0	2,5
62	2,0	2,0	2,0	2,0	49,5	4,0	2,3
64	2,0	2,4	2,0	2,0	2,0	11,9	2,0
67	2,0	2,0	13,1	2,0	2,0	2,0	2,0
68	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
69	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
71	2,0	3,8	2,0	2,0	2,2	2,0	
73	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
74	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
75	2,0	2,3	2,3	3,6	3,5	2,1	2,1
76	2,0	2,0	2,0	2,0	8,6	2,0	2,0
77	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
78	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
80	2,0	2,0	4,4	91,0	2,0	2,0	
81	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
82	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
83	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
84	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
85	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
86	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
88	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
89	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
90	2,0	2,0	2,0	16,6	2,0	2,0	2,0
91	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
92	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
93	2,0	2,0	2,0	4,6	2,0	2,0	2,0
95	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
97	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
98	2,3	2,4	2,0	2,5	2,5	2,5	

## CRP-Werte

Pat_Nr	CRP_0	CRP_1	CRP_2	CRP_3	CRP_4	CRP_5	CRP_6
1	14,2	13,7	13,7	13,9	20,6	16,3	12,7
2	9,3	7,3	9,9	10,2	12,7	7,1	5,0
4	5,6	5,0	5,0	5,0	19,2	40,7	103,0
5	5,0	5,0	5,0	5,0	7,3	7,2	6,3
6	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
7	9,5	14,5	19,2	21,3	42,4		17,0
8	5,0	5,0	5,0	5,0	29,9	122,0	141,0
9	5,0	5,0	5,0	5,0	8,9	8,6	5,0
10	5,9	7,6	7,8	8,1	18,5	18,3	18,3
11	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
12	9,3	9,0	9,0	9,0	12,6	12,4	8,8
16	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,6	5,0
18	10,3	10,8	10,0	10,1	16,7	15,1	11,7
22	12,7	10,9	11,0	11,1	17,5	28,3	21,2
23	10,9	11,2	10,4	10,5	10,7	9,6	8,5
24	5,0	5,0	5,0	5,0	28,7	16,4	14,8
25	5,0	5,0	5,0	5,0	7,3	5,0	6,2
26	5,0	5,0	5,0	5,0	6,2	9,1	
27	5,0	5,0	5,0	5,0	5,4	5,8	5,0
28	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
29	5,0	5,0	5,2	5,0	5,0	5,0	5,2
30	6,8	6,3	7,5	6,7	6,1	5,2	5,0
32	5,0	5,0	5,0	5,0	15,6	15,5	12,5
33	5,0	5,0	5,0	5,0	25,1	26,0	16,5
34	5,0	5,0	5,2	5,6	6,3	5,0	5,0
38	5,4	5,4	5,3	5,0	5,3	5,0	5,0
40	5,0	5,0	5,0	5,0	8,5	9,6	
41	5,0	5,0	5,0	5,0	12,7	12,8	
42	5,0	5,0	5,0	5,0	6,9	10,1	
44	5,7	8,4	6,0	7,9	23,0	14,4	8,4
45	5,2	7,1	5,9	5,0	10,6	9,8	17,7
46	5,0	5,0	5,0	5,0	7,7	7,9	5,0
48	6,7	10,3	10,4	10,9	30,5	30,0	29,8
49	5,0	5,0	5,0	5,0	5,4	5,0	5,0
52	12,6	38,0	14,9	14,4	10,3	10,2	12,9
53	5,0	5,9	5,2	5,0	22,0	95,6	157,0
54	5,0	5,0	5,0	5,0	43,3	41,8	22,7
55	5,0	5,0	5,0	6,2	7,6	5,4	5,0
56	12,1	11,9	10,2	10,8	11,1	11,7	10,3
57	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
58	5,0	5,0	5,0	5,0	25,1	63,0	33,5
60	5,0		5,0	5,0	5,0	6,5	
61	5,0	5,0	5,0	5,0	7,8	14,6	10,5
62	5,0	5,0	5,0	5,0	12,9	82,3	126,0
64	8,5	11,4	9,1	14,2	18,8	18,2	27,7
67	5,0	5,0	5,0	5,0	6,8	7,6	5,2
68	5,0	5,0	5,0	5,0	5,8	5,8	
69	6,2	12,4	10,4	12,4	20,5	27,2	46,0
71	5,0	5,0	5,0	5,6	12,0	9,9	
73	5,8	5,0	5,0	5,0	6,8	5,1	5,0
74	8,5	8,9	7,2	8,1	7,1	5,0	5,0
75	5,0	5,8	5,4	5,9	19,0	32,6	29,5
76	5,0	5,0	5,0	5,0	5,7	9,7	18,5
77	5,2	5,0	5,0	5,1	6,4	7,2	5,6
78	5,0	5,0	5,0	5,0	9,5	12,6	
80	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
81	5,0	5,0	5,0	5,0	10,2	11,4	
82	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
83	6,2	7,2	8,4	7,7	9,0	8,2	
84	5,0	5,8	5,5	5,0	9,5	9,9	
85	5,0	5,0	5,0	5,0	6,9	9,0	
86	10,4	14,5	17,0	14,4	22,5	17,8	18,5
88	5,0	5,0	5,3	5,0	5,0	7,2	12,8
89	5,0	5,0	5,0	5,5	13,8	19,9	24,9
90	5,4	5,0	5,3	5,1	6,5	10,8	10,2
91	5,0	5,1	5,0	5,0	5,0	6,1	5,0
92	14,6	9,2	10,9	12,7	13,2	15,3	17,3
93	10,4	15,9	15,2	21,0	40,7	37,6	32,9
95	6,8	12,7	10,0	11,2	14,2	5,6	5,0
97	8,5	9,7	8,1	8,3	8,3	9,9	5,4
98	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	

## SAA-Werte

Pat Nr	SAA_vor	SAA 40	SAA 2	SAA 6	SAA 24	SAA 48	SAA 72
1	38,0	28,2	26,3	27,3	21,9	23,9	19,1
2	43,8	33,2	38,6	40,1	39,4	33,5	22,4
4	10,0	10,0	10,0	10,0	16,9	29,6	75,2
5	18,0	14,0	15,0	16,4	17,6	20,4	20,5
6	18,7	16,9	14,5	15,2	20,3	17,3	21,5
7	136,7	206,0	220,6	108,0	202,0		167,0
8	29,4	21,0	19,3	11,2	56,0	305,0	616,0
9	29,0	20,8	22,1	24,2	35,1	31,8	19,1
10	16,8	17,5	19,8	22,3	43,5	36,7	36,9
11	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	12,7
12	28,3	32,2	30,1	24,0	28,0	33,0	31,0
16	28,0	31,0	35,0	22,0	21,0	19,0	45,0
18	46,0	32,0	22,0	37,3	69,4	71,4	67,0
22	30,4	29,1	24,1	21,9	33,2	55,2	60,0
23	10,0	10,0	10,0	10,5	10,0	10,0	10,0
24	72,3	70,3	69,6	69,0	63,2	39,1	23,8
25	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
26	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
27	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
28	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
29	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
30	16,3	13,2	11,6	15,1	40,2	86,1	78,1
32	10,0	10,0	10,0	10,0	25,2	34,6	10,0
33	42,0	16,3	19,0	12,1	114,6	210,3	202,0
34	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
38	24,4	10,8	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
40	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	19,9	
41	10,0	10,0	10,0	10,0	10,5	10,0	
42	10,0	25,3	10,0	10,0	10,0	10,0	
44	10,0	10,0	10,0	10,0	12,0	10,0	10,0
45	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	16,0
46	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
48	19,0	14,0	13,0	19,0	89,0	133,0	132,0
49	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
52	13,0	13,0	11,0	11,0	10,0	10,0	10,0
53	39,0	25,0	26,0	30,0	300,0	694,0	1494
54	45,0	17,0	20,0	11,0	275,0	223,0	197,0
55	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
56	20,0	23,0	14,0	15,0	12,0	13,0	15,0
57	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
58	13,0	15,0	15,0	13,0	126,0	213,0	291,0
60	13,0		12,0	15,0	21,0	23,0	
61	24,0	21,0	25,0	25,0	33,0	32,0	29,0
62	10,0	10,0	10,0	10,0	19,0	551,0	199,0
64	20,0	20,0	18,0	26,0	25,0	56,0	35,0
67	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
68	10,0	10,0	10,0	10,0	15,0	20,0	
69	15,0	17,0	17,0	18,0	18,0	17,0	24,0
71	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
73	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
74	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
75	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
76	11,0	10,0	10,0	10,0	14,0	27,0	56,0
77	11,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	10,0
78	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
80	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
81	10,0	10,0	10,0	10,0	12,0	11,0	
82	18,0	15,0	16,0	13,0	10,0	12,0	12,0
83	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
84	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
85	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	
86	10,0	10,0	10,0	11,0	14,0	10,0	10,0
88	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	14,0
89	11,0	10,0	10,0	11,0	13,0	27,0	42,0
90	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
91	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
92	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
93	10,0	10,0	10,0	10,0	19,0	24,0	12,0
95	55,0	88,0	84,0	82,0	68,0	38,0	15,0
97	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	26,0
98	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	

## a1-Antitrypsin

Pat Nr	a1-AT vor	a1-AT 40	a1-AT 2	a1-AT 6	a1-AT 24	a1-AT 48	a1-AT 72
1	3,14	2,64	2,94	2,95	2,93	3,25	3,41
2	2,93	2,86	2,63	2,62	2,95	3,37	3,19
4	2,83	2,68	2,51	2,39	2,59	2,65	2,83
5	2,28	2,21	2,10	2,17	2,46	2,74	2,64
6	2,15	1,98	2,03	2,17	2,13	2,33	2,35
7	3,46	3,17	3,19	3,42	3,46		3,53
8	1,85	1,77	1,69	1,79	2,12	2,68	3,36
9	2,05	2,11	1,67	1,92	1,78	2,23	2,10
10	1,53	1,40	1,53	1,40	1,89	1,56	1,63
11	2,22	1,83	1,95	1,90	2,41	2,11	2,12
12	1,95	1,67	2,46	2,23	2,05	1,81	1,65
16	2,66	1,90	2,14	2,11	2,24	2,17	1,90
18	3,67	2,97	3,66	3,14	3,64	3,67	2,87
22	2,09	1,84	1,77	2,31	2,08	2,07	2,43
23	2,20	1,77	1,98	2,02	2,28	2,00	1,74
24	2,35	2,55	2,32	2,24	2,55	2,92	3,08
25	2,71	2,46	2,46	2,69	2,43	2,66	2,42
26	1,62	1,52	1,26	1,44	1,51	1,96	
27	1,99	1,86	1,80	1,60	1,70	1,89	1,68
28	2,55	2,56	2,47	2,45	3,11	3,78	2,73
29	2,95	2,45	2,44	2,35	2,83	2,50	2,50
30	3,37	2,70	2,70	2,50	2,49	2,53	3,09
32	2,24	2,27	2,20	2,31	2,37	2,38	2,37
33	2,39	2,52	2,49	2,50	2,58	2,82	2,79
34	2,44	2,59	2,57	2,68	2,51	2,33	2,43
38	3,69	2,00	2,35	1,45	3,51	3,33	2,73
40	2,01	1,59	1,49	1,56	1,68	2,08	
41	2,32	2,35	2,25	2,21	2,59	2,76	
42	1,87	1,84	1,78	1,67	1,77	2,30	
44	1,75	1,85	1,87	1,80	1,73	2,01	1,66
45	1,41	1,05	1,15	1,25	1,38	1,32	1,19
46	1,40	1,33	1,29	1,14	1,38	1,44	1,35
48	2,01	1,80	1,75	1,85	2,18	2,28	2,35
49	1,48	1,36	1,37	1,34	1,42	1,58	1,46
52	1,97	1,84	1,82	1,75	1,59	1,91	2,23
53	1,61	1,29	1,31	1,33	1,67	1,70	2,37
54	1,41	1,29	1,35	1,35	1,58	1,88	1,84
55	1,06	1,09	1,07	0,97	1,10	1,13	1,06
56	2,02	2,10	1,70	1,70	1,65	1,63	1,43
57	1,43	1,36	1,24	1,26	1,33	1,37	
58	1,30	1,30	1,16	1,25	1,20	1,44	1,59
60	1,26		1,31	1,28	1,63	2,06	
61	1,29	1,22	1,21	1,18	1,25	1,36	1,66
62	1,14	1,34	1,35	1,19	0,96	1,40	1,87
64	1,63	1,44	1,37	1,58	1,57	1,90	1,53
67	1,08	1,05	1,51	1,03	1,07	1,05	0,98
68	1,29	1,56	1,44	0,93	1,95	1,67	
69	1,22	1,13	1,18	1,15	1,03	0,94	1,28
71	3,65	1,53	1,58	1,34	1,99	1,54	
73	1,60	1,43	1,35	1,40	1,60	1,51	1,51
74	2,02	1,96	1,87	1,77	1,99	2,09	2,12
75	1,50	1,23	1,32	1,24	1,46	1,62	1,57
76	1,67	1,56	1,82	1,47	1,90	2,17	2,24
77	1,87	1,97	1,71	1,80	1,82	1,86	1,89
78	1,47	0,97	1,49	1,60	1,72	1,76	
80	1,63	1,66	1,65	1,65	1,59	1,93	
81	1,25	1,34	1,36	1,84	1,51	1,39	
82	0,97	1,45	1,16	0,90	0,94	1,59	1,49
83	1,27	0,72	0,89	0,86	1,22	1,35	
84	2,10	1,95	1,72	1,71	1,91	1,96	
85	1,52	1,49	1,54	1,41	1,32	1,68	
86	1,98	1,77	1,66	1,75	2,16	2,19	1,84
88	1,64	1,68	1,13	1,66	1,61	1,62	1,49
89	2,11	1,76	1,48	1,49	1,45	1,84	1,81
90	1,88	1,65	1,54	1,59	1,57	1,84	1,96
91	2,18	2,05	2,39	2,04	2,78	2,02	1,92
92	0,94	1,17	1,26	1,11	1,26	1,26	1,20
93	1,98	1,87	1,86	0,68	2,09	2,06	0,97
95	2,04	1,77	1,44	1,63	1,81	1,90	1,82
97	1,61	2,39	2,25	2,35	2,57	2,60	2,59
98	1,64	1,51	1,52	1,51	1,50	1,57	

## a2-Makroglobulin

Pat Nr	a2-MG vor	a2-MG 40	a2-MG 2	a2-MG 6	a2-MG 24	a2-MG 48	a2-MG 72
1	2,7	2,3	2,7	2,8	3,0	3,2	3,3
2	3,0	3,1	2,6	2,6	3,0	3,2	3,0
4	1,7	1,6	1,5	1,5	1,4	1,3	1,3
5	2,0	2,1	2,2	2,1	2,1	2,4	2,1
6	2,9	2,7	2,8	2,9	2,8	3,1	2,8
7	3,4	3,3	3,2	3,4	3,4		3,6
8	2,6	2,5	2,4	2,5	2,2	1,7	1,6
9	5,1	5,7	4,5	5,5	4,0	4,6	5,0
10	2,7	2,4	2,6	2,5	3,0	2,6	2,6
11	2,2	1,9	1,9	1,9	2,3	2,0	1,9
12	1,1	0,9	1,1	1,1	1,1	0,9	0,8
16	2,0	1,5	1,7	1,7	1,8	1,6	1,5
18	2,5	2,1	2,6	2,3	2,3	2,4	2,0
22	1,7	1,7	1,6	2,0	1,8	1,8	2,0
23	2,1	1,8	2,0	2,0	2,5	2,1	1,8
24	0,8	0,9	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
25	1,9	1,8	1,8	1,9	1,7	1,8	1,6
26	1,7	1,8	1,5	1,6	1,6	1,9	
27	2,0	1,9	1,9	1,7	1,7	1,7	1,6
28	1,3	1,5	1,5	1,5	2,1	2,7	1,5
29	2,6	2,3	2,2	2,2	2,8	2,3	2,3
30	2,0	1,6	1,7	1,6	1,5	1,5	1,7
32	1,3	1,4	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2
33	4,1	4,7	4,9	4,7	4,3	4,4	4,3
34	1,5	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	1,6
38	1,6	1,4	1,4	0,8	1,5	1,5	1,3
40	2,2	2,0	1,9	1,9	1,8	1,9	
41	2,0	2,0	2,0	2,0	2,1	2,0	
42	2,0	2,0	1,9	1,8	2,0	2,1	
44	2,2	2,6	2,6	2,5	2,2	2,6	2,2
45	1,2	1,0	1,1	1,3	1,2	1,0	0,9
46	2,8	2,7	2,8	2,6	2,7	2,5	2,4
48	1,4	1,3	1,2	1,2	1,4	1,4	1,4
49	1,8	2,1	1,8	1,7	1,9	2,1	2,0
52	2,2	2,1	2,0	2,0	1,8	2,2	2,5
53	2,2	1,9	1,9	2,0	1,8	1,2	1,4
54	2,0	2,1	2,1	2,0	1,9	2,2	2,2
55	2,3	2,3	2,3	2,1	2,4	2,4	2,3
56	2,8	3,0	2,5	2,5	2,4	2,3	2,0
57	2,0	1,9	1,8	1,8	1,8	2,0	
58	1,0	1,0	0,9	0,9	0,7	0,8	0,8
60	1,6		1,5	1,5	1,2	1,5	
61	1,7	1,6	1,5	1,4	1,4	1,2	1,6
62	1,1	1,3	1,4	1,2	0,9	0,9	1,0
64	1,3	1,2	1,1	1,3	1,1	1,3	1,1
67	2,6	2,5	1,8	2,3	2,5	2,3	1,9
68	1,7	2,0	2,0	2,1	2,4	2,1	
69	1,4	1,5	1,5	1,4	1,2	1,1	1,4
71	3,2	1,3	1,3	1,2	1,6	1,2	
73	1,8	1,7	1,6	1,6	1,6	1,6	1,7
74	1,4	1,6	1,4	1,4	1,1	1,6	1,7
75	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,4	1,3
76	4,0	3,7	4,3	3,5	4,3	4,5	4,4
77	3,5	4,4	3,6	3,6	3,9	4,0	3,7
78	1,5	0,9	1,4	1,5	1,5	1,6	
80	2,5	2,6	2,3	2,4	2,2	2,8	
81	1,8	2,1	2,0	2,8	2,0	1,8	
82	1,0	1,4	1,1	1,0	0,9	1,4	1,3
83	1,9	1,2	1,4	1,4	1,8	1,9	
84	1,8	1,9	1,6	1,7	1,7	1,5	
85	2,0	1,9	2,0	1,7	1,6	1,9	
86	1,9	1,8	1,7	1,9	2,0	2,0	1,8
88	1,3	1,3	0,8	1,3	1,2	1,2	1,1
89	2,1	1,4	1,2	1,2	1,2	1,5	1,5
90	2,7	2,4	2,2	2,3	2,3	2,6	2,8
91	1,7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,5
92	2,4	3,1	2,2	2,2		2,5	2,6
93	1,0	1,1	1,1	0,5	1,1	1,0	0,5
95	2,5	1,9	1,5	1,8	1,9	2,0	2,1
97	2,8	4,3	4,0	3,9	4,7	4,8	4,3
98	3,6	3,4	3,4	3,5	3,0	3,2	

# PMN-Elastase

Pat Nr	PMN vor	PMN 40	PMN 2	PMN 6	PMN 24	PMN 48	PMN 72
1	41,0			54,0	38,0	43,0	36,0
2	252,0	43,0	97,0	79,0	75,0	84,0	125,0
4	36,0	41,0	28,0	28,0	33,0	33,0	41,0
5	36,0	28,0	28,0	33,0	36,0	31,0	285,0
6	43,0	61,0	44,0	52,0	41,0	88,0	42,0
7	41,0	51,0	56,0	61,0	66,0		69,0
8	28,0	38,0	38,0	43,0	117,0	370,0	393,0
9	26,0	28,0	41,0	31,0	38,0	20,0	28,0
10	308,0	41,0	117,0	38,0	43,0	36,0	41,0
11	28,0	26,0	23,0	23,0	33,0	26,0	36,0
12	23,0	28,0	28,0	38,0	25,0	26,0	33,0
16	43,0	41,0	46,0	48,0	51,0	48,0	43,0
18	64,0	48,0	51,0	38,0	36,0	33,0	38,0
22	31,0	28,0	48,0	66,0	43,0	38,0	41,0
23	51,0	41,0	38,0	36,0	43,0	38,0	36,0
24	51,0	51,0	53,0	44,0	48,0	44,0	48,0
25	59,0	54,0	50,0	56,0	50,0	50,0	64,0
26	52,0	54,0	61,0	43,0	52,0	62,0	
27	51,0	54,0	42,0	39,0	46,0	41,0	33,0
28	46,0	48,0	60,0	48,0	45,0	55,0	46,0
29	51,0	43,0	38,0	36,0	38,0	46,0	48,0
30	90,0	39,0	46,0	41,0	46,0	43,0	51,0
32	48,0	56,0	38,0	54,0	43,0	51,0	36,0
33	41,0	33,0	33,0	28,0	46,0	45,0	46,0
34	59,0	54,0	59,0	56,0	41,0	61,0	82,0
38	41,0	36,0	41,0	59,0	46,0	46,0	41,0
40	44,0	39,0	44,0	38,0	36,0	46,0	
41	41,0	38,0	48,0	54,0	56,0	43,0	
42	26,0	23,0	26,0	33,0	37,0	50,0	
44	62,0	76,0	67,0	88,0	80,0	95,0	94,0
45	23,0	23,0	28,0	32,0	28,0	38,0	32,0
46	110,0	61,0	33,0	31,0	33,0	28,0	
48	59,0	62,0	68,0	66,0	66,0	75,0	60,0
49	51,0	47,0	41,0	38,0	42,0	47,0	44,0
52	47,0	69,0	87,0	71,0	32,0	33,0	48,0
53	47,0	31,0	29,0	44,0	53,0	47,0	69,0
54	41,0	43,0	41,0	41,0	43,0	43,0	94,0
55	33,0	36,0	41,0	94,0	36,0	38,0	33,0
56	42,0		36,0	42,0	114,0	49,0	39,0
57	43,0	89,0	37,0	33,0	40,0	37,0	
58	35,0	35,0	35,0	50,0	71,0	59,0	41,0
60	83,0		33,0	88,0	51,0	45,0	
61	30,0	26,0	26,0	30,0	62,0	24,0	26,0
62	62,0	40,0	42,0	71,0	298,0	59,0	93,0
64	27,0	42,0	73,0	46,0	40,0	53,0	27,0
67	43,0	97,0	51,0	38,0	99,0	82,0	28,0
68	44,0	81,0	47,0	37,0	84,0	54,0	
69	38,0	38,0	39,0	56,0	75,0	51,0	50,0
71	41,0	67,0	76,0	58,0	51,0	44,0	
73	39,0	36,0	31,0	174,0	51,0	40,0	36,0
74	43,0	47,0	30,0	30,0	70,0	23,0	33,0
75	49,0	46,0	41,0	33,0	171,0	56,0	51,0
76	25,0	22,0	36,0	34,0	65,0	44,0	82,0
77	71,0	45,0	49,0	58,0	56,0	45,0	46,0
78	25,0	31,0	40,0	25,0	39,0	37,0	
80	66,0	55,0	47,0	52,0	47,0	76,0	
81	52,0	36,0	59,0	51,0	39,0		
82	96,0	35,0	35,0	38,0	42,0	50,0	38,0
83	31,0	37,0	26,0	33,0	27,0	35,0	
84	56,0	70,0	52,0	58,0	74,0	73,0	
85	37,0	30,0	76,0	42,0	87,0	64,0	
86	113,0	102,0	102,0	91,0	93,0	65,0	142,0
88	67,0	74,0	34,0	29,0	33,0	41,0	30,0
89	35,0	36,0	63,0	46,0	29,0	47,0	46,0
90	91,0	93,0	93,0	88,0	85,0	85,0	93,0
91	66,0	48,0	44,0	44,0	45,0	228,0	55,0
92	60,0	57,0	48,0	74,0	71,0	58,0	64,0
93	31,0	48,0	37,0	55,0	45,0	43,0	45,0
95	51,0	49,0	33,0	32,0	63,0	47,0	38,0
97	60,0	58,0	57,0	54,0	59,0	81,0	53,0
98	62,0	32,0	53,0	48,0	53,0	59,0	

# Tumor M2-Pyruvatkinase

Pat Nr	TuM2PK vor	TuM2PK 40	TuM2PK 2	TuM2PK 6	TuM2PK 24	TuM2PK 48	TuM2PK 72
1	6,1	8		6,3	5,9	6,1	6,1
2	20,9	19,7	21,2	21	22,8	27,7	19
4	15,1	12,9	11,2	12,4	18,1	16,2	19,9
5	9,4	5,4	5,9	5	6,6	8	7,9
6	4,6	7,6	8,1	9,7	4,7	8,4	7,1
7	16	16,2	17,9	15,3	22,7		32,6
8	3,3	3,5	3,7	7,9	50	50	50
9	10,6	14,5	12,9	12,4	9,7	8,4	9,4
10	5,2	16,6	8,9	8,3	7,6	8,9	7,2
11	3,1	2,5	2,7	3	12,6	2,6	3,9
12	5,2	4,7	4	4,1	4,3	4,5	4,9
16	4,7	5	4,6	4,4	5,5	6,4	5,6
18	10	11,2	10,6	10,2	11,1	11,6	12
22	3,1	4	5,7	5,8	4,6	5,3	5,9
23	1,7	1,8	1,9	2	2,2	1,7	1,7
24	7	8,1	8	6,7	5,8	6,2	6,4
25	7,4	6,5	6	6	7	5,7	7
26	4,6	8,1	6	5,2	4,7	6,2	
27	8,9	5,8	5,9	4,8	5,3	3,1	3,3
28	8,4	8,4	9	7,7	6,6	7,7	10,8
29	11,9	10,8	9,1	9,2	13	10,2	10
30	4,6	6	5,9	5,6	5,7	4,1	5,4
32	2,1	4,5	4	4,1	4,6	4,4	3
33	1,9	3	2,8	2,5	3	3,9	3,7
34	2,9	12,8	16,9	3,6	3,6	4	6,4
38	15,2	13,6	14,5	12,2	11,4	12,2	11,8
40	6,1	5,1	5,4	5,4	5,7	6,3	
41	6,3	5,3	5,1	6,7	6,6	10	
42	1,2	2	2,1	2,5	3,1	0,9	
44	4,4	6,5	6,4	5,9	3,7	3,3	3,9
45	16,4	15,1	15,4	15,2	14,8	13,6	
46	4,4	4,3	5,4	4,9	6,3	4,5	2,9
48	13,7	18,1	17,5	19	12,7	16,9	12,9
49	9,5	9,9	9,2	8,4	7,6	8,4	8
52	3,4	3,5	2,4	5,4	2,1	2,4	2,8
53	9,1	16,5	15,4	11,7	19,9	23,5	36,4
54							
55	15,4	15,2	14,8	10,8	12,2	12,3	9,7
56	0,6	1,1	1,1	0,4	0,4	0,7	0,5
57	13	11,8	12,1	12,5	9,9	12,1	
58	8	6,3	5,8	9,7	8,1	9,6	8
60	2,6		3,4	2,2	3,6	4,3	
61	7,5	9,9	8,1	7,3	10,1	8	7,3
62	8,2	7,2	8,7	16,4	10,9	17,4	30
64	7,3	6,9	9,4	8,1	6,9	8,5	9,4
67	2,1	3,5	2,6	1,7	3,1	4,1	1,5
68	1,9	2,6	2,7	1,9	3,4	2,8	
69	13,8	13	12,6	14,6	14,1	13,3	15,8
71	4,8	9,3	9,8	7,1	6,7	5,1	
73	8,5	9,9	8,7	8,8	8,3	6,2	6,9
74	9,5	8,6	8,4	6,5	6,9	6,3	8,3
75	13,6	13,4	12,8	13,4	15,3	14,5	8,7
76	4,2	5,7	5	4,4	5,1	8,1	11,3
77	15,1	15,4	18,5	20,1	15,8	15	20
78	5,1	7,5	7,4	8	7,4	7,8	
80	3,4	3,5	2,9	2,8	3,2	4,5	
81	4,2	5,6	5,5	6,4	4	5	
82	7,2	10	10	11,5	6,1	9,1	7
83	7,9	6,9	6,4	7,8	6,1	5,6	
84	3,2	5	3	4	4,9	4,3	
85	4,9	7,4	8,3	6	4,5	6,1	
86	9	16,9	15,9	13,2	8,4	9,1	9,5
88	5,5	5,3	5,3	3,3	4,2	6,2	6
89	11,5	11,8	12,7	9,4	7,2	29,8	15,5
90	7	7	5,6	6,3	4,6	6,2	7,4
91	7,9	7,5	6,9	6,4	6,9	7,9	5
92	1,4	2,6	2,1	1,6	1,9	1,7	2
93	7	8,7	7,1	8,6	8,4	7,2	6,6
95	6,6	6,5	5,1	4,4	8,5	5	4,4
97	4,4	5,3	4,3	3,5	5,2	5,1	5,6
98	7,2	5,3	6,1	6,1	4,4	5,1	



# Leukozyten-/ Erythrozytenwerte

Pat Nr	LEUK vor	LEUK 24	LEUK 48	LEUK 72	ERY vor	ERY 24	ERY 48	ERY 72
1	4,5	4,1	4,1	4,1	4,4	4,8	5,0	4,6
2	10,9	8,1	10,1	9,9	3,9	4,0	3,9	3,4
4	6,1	9,6	10,9	9,2	4,5	4,7	4,2	4,3
5	4,8	5,7	5,4	5,2	4,4	4,6	4,4	4,1
6	7,4	9,0	6,9	7,6	3,9	3,9	3,8	3,8
7	6,2	8,6		6,6	3,8	5,0		4,1
8	5,4	22,9	22,7	17,7	4,3	4,0	3,5	3,3
9	7,6	5,7	7,9	6,1	4,4	4,2	4,2	3,8
10	6,0	6,2	6,5	5,5	3,9	3,9	4,2	4,0
11	5,8	5,9	5,1	6,2	4,2	4,2	3,9	3,9
12	6,1	5,2	5,8	5,2	5,0	4,5	4,3	4,1
16	10,3	9,0	10,4	7,8	4,3	4,5	4,2	4,0
18	6,8	7,0	5,6	6,3	4,8	4,1	4,1	4,1
22	5,4	6,4	6,4	6,6	4,1	4,2	4,2	4,3
23	6,0	6,2	5,6	5,5	4,7	4,9	4,6	4,3
24	5,2	4,1	5,4	8,1	4,7	4,6	4,1	4,4
25	7,1	4,7	5,6	5,9	4,8	5,0	4,5	4,6
26	5,5	5,4	6,6		4,8	4,8	5,0	
27	8,7	6,5	5,4	4,3	5,1	4,3	4,1	4,1
28	6,8	6,1	5,6	7,6	3,7	4,0	3,8	3,7
29	8,9	8,7	10,2	9,5	8,9	4,7	10,2	9,5
30	5,1	3,5	4,5	5,2	5,1	3,5	4,5	5,2
32	5,5	6,4	6,9	4,3	4,4	4,8	4,4	4,5
33	4,2	5,8	6,2	4,6	3,4	4,0	3,9	3,7
34	6,7	7,5	7,2	6,0	4,3	4,8	4,6	4,5
38	8,1	5,2	4,7	4,7	4,7	4,5	4,5	4,3
40	5,6	5,9	6,2		4,6	4,6	4,4	
41	8,5	10,9	9,6		5,1	4,8	4,5	
42	5,2	7,2	4,4		5,2	7,2	4,4	
44	6,2	5,9	6,1	4,7	4,7	4,8	4,9	4,5
45	8,6	9,2	10,0	8,7	5,3	5,1	4,8	4,5
46	4,4	5,2	6,3	4,0	4,8	4,7	4,6	4,4
48	7,4	8,1	8,7	7,5	4,4	4,7	4,6	4,4
49	6,0	6,0	7,3	6,5	4,9	4,7	4,6	4,9
52	5,6	5,3		4,2	5,5	5,0		5,5
53	5,6	11,4	11,8	10,7	4,1	4,0	3,5	3,1
54	7,7	7,3	7,2	6,7	5,0	5,3	5,1	5,1
55	7,0	6,3	6,6	5,4	4,4	4,0	4,1	4,2
56	3,1	4,3	3,5	3,8	4,6	4,4	4,2	3,7
57	5,3	4,7	5,5		4,5	4,4	4,5	
58	6,5	6,1	4,8	4,9	5,3	4,5	4,6	4,6
60	6,7	9,3	8,0		5,3	4,8	4,9	
61	8,1	9,6	7,4	5,8	5,1	4,0	4,0	4,0
62	10,3	16,5	14,9	13,8	5,3	5,7	5,4	5,3
64	6,4	5,0	5,3	4,7	5,1	4,2	4,3	4,1
67	5,8	8,6	8,2	4,9	4,3	4,3	4,4	4,0
68	5,5	5,8	4,9		5,0	5,1	4,9	
69	9,0	7,5	8,6	9,3	4,3	4,7	4,3	4,5
71	12,5	9,1	6,1		4,7	4,8	4,7	
73	7,0	8,9	6,8	5,8	4,6	4,9	4,3	4,3
74	3,2	4,7	5,0	5,2	4,3	4,1	3,9	4,1
75	6,9	10,6	10,8		4,8	4,9	4,9	
76	7,7	9,6	9,8	11,6	4,4	4,8	4,9	5,0
77	8,0	7,8	9,1	8,0	5,5	5,8	5,1	5,0
78	6,0	7,8	5,7		4,6	4,4	4,5	
80	9,8	7,1	8,5		4,7	4,5	4,7	
81	7,0	8,1	6,8		5,2	5,1	5,2	
82	6,6	6,8	10,0	5,4	4,3	3,8	3,8	3,6
83	7,2	7,2	5,9		5,0	4,7	4,6	
84	5,5	6,5	6,7		5,0	5,1	5,6	
85	4,8	5,3	6,7		4,3	4,3	4,5	
86	9,2	8,2	8,0	19,2	5,7	5,7	5,5	5,6
88	6,2	6,7	7,9	7,1	4,6	4,3	4,8	5,6
89	6,8	6,8	8,2	5,6	4,5	4,0	4,4	4,4
90	8,9	6,6	6,8	7,4	3,1	3,2	3,2	3,3
91	9,9	8,4	10,2	7,6	4,9	4,9	4,8	4,9
92	7,2	5,6	4,5	5,3	3,2	3,0	2,9	3,1
93	6,2	8,4	6,4	5,3	4,7	4,4	4,1	4,1
95	9,2	7,6	6,5	5,5	6,9	6,3	6,4	6,4
97	10,8	11,0	12,7	12,6	5,1	4,9	5,4	4,9
98	7,9	7,9			3,9	3,9		

## Hämoglobin-/ Hämatokritwerte

Pat Nr	Hb vor	Hb 24	Hb 48	Hb 72	HK vor	HK 24	HK 48	HK 72
1	13,8	14,4	14,7	13,7	38	38	42	46
2	12,0	12,4	11,5	10,4	35	37	36	31
4	14,2	15,1	13,1	13,4	41	44	38	40
5	13,1	13,8	13,4	13,0	40	42	40	37
6	12,5	12,6	11,2	11,7	35	35	34	34
7	12,7	15,6		12,8	36	46		38
8	13,6	13,0	11,5	10,6	41	38	35	32
9	14,5	13,3	13,6	12,6	42	40	42	37
10	12,4	12,1	12,5	12,0	35	35	38	37
11	13,2	13,2	12,4	12,3	40	40	37	37
12	13,5	13,3	12,9	12,4	42	41	39	37
16	13,4	14,4	13,4	12,8	40	42	39	37
18	13,5	12,2	11,7	12,0	41	34	34	34
22	12,4	12,7	12,7	13,1	36	37	37	39
23	15,7	16,7	15,4	14,4	43	46	44	41
24	14,6	14,2	13,2	14,0	45	44	39	41
25	15,7	15,6	14,9	14,0	45	48	42	44
26	14,0	13,7	14,6		41	42	43	
27	16,0	14,0	13,2	13,2	48	41	38	38
28	10,7	12,1	12,1	11,0	32	34	33	32
29	13,1	13,4	12,4	11,9	38	40	37	35
30	11,5	10,6	10,0	10,9	33	31	30	32
32	13,3	14,4	13,4	13,5	38	42	38	39
33	11,6	14,0	13,6	13,3	34	41	39	38
34	13,0	14,3	14,0	13,4	37	41	41	39
38	14,6	13,7	13,1	12,6	41	39	40	38
40	13,4	13,8	13,0		41	41	40	
41	14,2	14,5	13,7		45	42	39	
42	13,9	13,5	13,6		41	39	41	
44	14,5	14,8	14,7	13,6	43	45	46	42
45	15,3	14,6	13,8	13,0	46	44	41	38
46	15,1	15,1	15,2	13,9	45	44	44	41
48	12,8	13,7	13,7	13,1	39	42	41	39
49	14,4	13,9	14,1	14,7	43	41	41	44
52	15,8	15,3		15,7	48	45		48
53	13,1	12,7	11,2	9,9	38	37	32	29
54	14,7	15,8	15,5	15,7	45	46	45	45
55	13,1	12,3	12,6	12,4	40	36	37	37
56	14,6	14,6	13,8	12,4	44	42	39	36
57	13,2	13,7	14,1		40	40	41	
58	15,6	13,4	13,8	13,9	45	39	40	40
60	15,8	14,2	14,7		48	43	44	
61	15,1	12,1	12,4	12,1	47	36	36	37
62	16,7	17,4	16,3	16,2	47	51	50	48
64	15,8	13,2	13,2	12,4	48	39	40	38
67	13,6	13,9	14,2	12,4	40	41	42	38
68	14,2	14,6	14,1		44	45	43	
69	12,5	13,3	12,7	13,1	38	42	38	40
71	15,0	15,4	14,8		44	46	46	
73	13,3	14,2	13,4	12,9	40	43	37	38
74	12,7	12,3	12,7	12,4	39	37	36	38
75	14,3	14,6	14,6		43	44	43	
76	12,9	14,2	14,5	14,7	39	43	44	44
77	14,6	15,7	13,9	13,5	45	46	42	43
78	13,7	13,0	13,7		41	40	41	
80	14,1	13,6	14,2		44	40	44	
81	16,0	16,0	15,6		49	50	50	
82	12,7	11,2	11,5	10,0	39	34	34	32
83	15,0	13,9	14,3		45	43	42	
84	12,3	12,5	14,0		37	37	41	
85	14,3	14,0	13,9		41	41	43	
86	16,0	16,7	15,8	16,1	47	48	45	46
88	13,5	12,8	14,0	16,8	38	36	40	47
89	13,0	11,7	12,9	13,1	37	32	36	37
90	10,4	9,9	10,5	11,1	30	31	31	31
91	16,4	16,4	16,1	16,1	47	48	47	47
92	11,5	10,1	10,2	11,3	33	31	29	33
93	14,3	12,9	12,4	12,5	43	40	37	37
95	15,0	13,7	13,9	14,1	48	44	44	44
97	15,9	15,5	16,9	15,9	48	46	50	46
98	12,3	12,4			37	37		

GOT-/ ?GT-/ APH-Werte

Pat. Nr	GOT vor	GOT 24	GOT 48	GOT 72	?GT vor	?GT 24	?GT 48	?GT 72	APH vor	APH 24	APH 48	APH 72
1	43	20	20	18	217	233	239	205	429	462	462	397
2	11	15	12	20	22	20	21	29	238	260	223	213
4	17	18	17	19	151	162	117	123	148	191	159	191
5	7	5	9	13	27	20	17	19	68	61	58	59
6	5	6	5	6	6	12	8	9	71	91	83	83
7	14	12		12	106	91		86	127	117		128
8	6	6	6	5	3	3	5	3	78	72	61	66
9	6	6	5	5	20	19	18	15	195	135	150	124
10	7	7	7	6	13	12	12	12	92	114	102	96
11	8	6	7	7	11	10	10	7	83	83	76	79
12	14	15	11	13	17	20	17	16	88	99	85	92
16	11	11	10	12	44	44	46	53	130	120	128	133
18	58	95	77	53	101	80	79	83	413	427	432	450
22	11	10	10	13	10	10	9	11	112	112	110	117
23	15	18	16	17	249	272	255	247	133	133	130	122
24	29	22	13	13	134	142	130	135	145	152	143	161
25	11	16	11	7	207	181	143	118	145	135	114	103
26	5	7	7		18	22	24		162	169	194	
27	7	7	5	6	6	6	4	3	108	102	79	83
28	6	7	6	10	7	8	6	10	171	187	160	177
29	6	6	6	7	14	13	13	14	14	136	121	140
30	17	15	12	14	131	118	100	110	326	309	259	286
32	10	9	8	8	37	40	34	33	196	224	216	205
33	19	16	18	31	237	243	247	284	174	187	193	266
34	6	6	5	6	11	10	9	11	85	82	76	78
38	9	13	12	15	14	19	21	23	68	90	90	87
40	12	10	10		9	7	8		102	108	111	
41	10	10	10		9	10	9		94	90	89	
42	8	10	10		8	12	14		97	102	101	
44	9	9	8	8	19	17	16	12	129	126	113	102
45	7	7	4	7	10	6	10	6	80	72	67	76
46	28	19	15	19	334	283	259	259	690	545	503	519
48	8	8	8	9	7	6	6	4	176	191	182	164
49	8	8	8	8	5	9	9	6	137	124	146	129
52	48	58	60	72	289	289	335	379	549	582	669	757
53	44	49	22	15	146	193	153	166	414	423	289	344
54	14	18	16	17	12	11	10	11	156	105	113	117
55	8	9	9	12	15	15	13	13	134	139	132	142
56	847	724	594	653	122	107	104	92	272	230	231	220
57	8	9	7		14	12	13		144	136	141	
58	18	15	37	21	27	36	53	41	115	123	171	152
60	12	9	9		12	16	17		110	102	89	
61	9	10	8	13	25	25	22	25	128	121	111	141
62	21	16	10	13	20	19	18	23	137	152	129	131
64	9	13	8	8	47	64	45	54	212	182	135	181
67	23	32	27	24	14	17	16	15	203	237	229	211
68	65	58	88		46	48	62		221	192	218	
69	10	12	10	11	20	26	23	23	89	134	122	138
71	10	8	7		44	39	36		280	362	336	
73	8	11	12	11	15	16	15	12	211	214	192	186
74	154	35	18	14	424	308	266	250	804	571	523	513
75	14	10	10	9	246	209	201	179	239	225	231	206
76	38	20	15	13	29	22	22	23	148	116	108	113
77	14	15	12	11	15	15	14	15	34	34	30	33
78	7	10	8		78	91	79		112	143	124	
80	19	16	18		48	31	39		113	88	104	
81	9	7	8		35	31	34		153	132	142	
82	6	5	5	5	10	9	9	9	92	94	97	81
83	11	12	10		15	14	15		127	120	121	
84	11	10	15		99	92	103		223	230	265	
85	7	6	6		5	6	6		69	73	78	
86	34	39	50	39	122	93	97	136	306	247	257	340
88	8	11	6	10	14	32	20	24	116	117	98	127
89	9	9	18	22	40	33	111	97	109	102	134	142
90	15	15	18	18	196	219	273	293	325	364	480	530
91	12	15	13	10	26	22	27	26	109	98	113	106
92	48	33	39	43	34	20	24	22	216	151	166	188
93	10	9	8	25	17	13	20	42	164	143	138	215
95	30	19	16	39	148	144	131	154	255	241	224	232
97	8	16	13	13	98	78	114	118	180	162	237	226
98	15	21	19		26	24	22		278	254	253	

# Kreatinin-/ Bilirubinwerte

Pat Nr	KREA vor	KREA 24	KREA 48	KREA 72	BILI vor	BILI 24	BILI 48	BILI 72
1	2,6	2,4	2,4	2,2	0,9	1,2	1,0	0,9
2	1,0	1,1	0,9	0,9	0,4	0,4	0,3	0,2
4	0,7	0,9	0,8	0,8	1,0	1,2	1,0	0,8
5	0,7	0,7	0,8	0,6	0,4	0,6	0,7	0,6
6	0,7	1,0	0,9	0,8	0,4	0,6	0,3	0,3
7	1,6	1,7		1,5	0,2	0,4		0,3
8	0,8	1,6	1,1	0,9	0,4	1,7	2,6	0,9
9	1,0	1,2	1,1	1,0	0,3	0,9	0,4	0,4
10	1,5	1,6	1,6	1,6	0,3	0,7	0,7	0,6
11	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4	0,6	0,3
12	1,5	1,3	1,3	1,3	0,6	0,9	0,6	0,6
16	0,8	0,8	0,8	0,9	0,3	0,6	0,3	0,4
18	0,8	1,0	0,8	0,8	2,1	1,8	1,4	1,2
22	0,8	1,1	1,1	1,3	0,3	0,7	0,5	0,6
23	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,5	1,6	1,7
24	0,7	0,8	0,7	0,9	0,3	0,9	0,5	0,6
25	0,8	0,9	0,9	0,9	0,3	0,6	0,4	0,3
26	1,1	1,0	1,2		0,3	0,7	0,5	
27	1,3	1,0	0,9	0,9	0,5	1,4	0,5	0,5
28	1,0	0,7	0,7	0,8	0,3	0,3	0,3	0,1
29	0,8	0,8	0,8	1,0	0,3	0,3	0,2	0,4
30	0,9	0,9	0,9	1,0	1,4	1,4	1,0	1,2
32	0,7	0,9	0,7	0,8	0,3	0,6	0,5	0,3
33	0,9	1,2	1,0	1,2	0,8	1,9	2,4	1,0
34	0,6	0,7	0,7	0,6	0,3	0,6	0,4	0,4
38	0,7	0,9	1,0	0,9	0,4	0,6	0,6	0,5
40	0,8	1,0	0,9		0,4	1,0	0,5	
41	0,8	0,8	0,8		0,3	0,6	0,5	
42	0,7	0,8	0,7		0,4	1,2	0,4	
44	1,0	1,1	0,6	0,6	0,3	0,7	0,4	0,2
45	0,8	0,7	0,7	0,8	0,5	0,6	0,4	0,6
46	0,8	0,9	0,9	1,0	0,5	1,1	0,9	0,7
48	1,1	1,1	1,2	1,2	0,4	0,8	0,5	0,3
49	0,9	0,9	0,9	1,0	0,3	0,6	0,4	0,4
52	0,7	0,9	0,7	1,2	9,6	12,8	16,0	21,1
53	0,8	0,7	0,7	0,8	0,3	0,4	0,7	0,5
54	1,6	1,6	1,5	1,5	0,3	0,7	0,5	0,5
55	1,1	0,8	0,7	0,8	0,2	0,4	0,3	0,3
56	1,4	1,4	1,4	1,4	20,0	21,5	22,4	22,2
57	0,5	0,5	0,6		0,6	0,6	0,3	
58	1,3	0,7	0,8	0,9	0,5	1,6	1,0	0,6
60	1,2	1,0	0,9		1,3	2,0	1,5	
61	1,1	1,0	0,9	1,0	0,4	1,0	0,7	0,4
62	1,2	1,1	1,1	1,1	1,3	1,3	1,4	1,4
64	0,8	0,7	0,6	0,7	0,5	0,6	0,4	0,4
67	0,8	1,5	1,2	0,9	0,4	0,6	0,6	0,6
68	0,7	0,5	0,6		0,6	3,4	1,9	
69	0,8	0,9	1,0	1,0	0,2	0,7	0,6	0,6
71	1,0	1,0	1,1		0,6	1,2	0,9	
73	0,6	0,7	0,6	0,7	0,3	0,5	0,3	0,2
74	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,5	0,4	0,4
75	0,8	0,9	0,8	0,7	0,4	0,9	0,7	0,8
76	0,9	0,7	0,8	0,8	0,6	0,8	0,9	1,1
77	1,3	1,2	1,5	1,2	0,4	0,6	0,4	0,4
78	0,8	0,9	0,7		0,4	0,9	7,0	
80	0,9	0,8	0,9		0,3	0,7	0,6	
81	1,0	1,0	1,1		0,4	0,8	0,6	
82	0,7	1,8	0,7	0,5	0,2	0,5	0,4	0,3
83	0,8	0,8	0,9		0,8	1,1	0,8	
84	0,6	0,7	0,7		0,2	0,7	0,8	
85	0,9	0,9	0,9		0,6	1,9	0,7	
86	1,0	0,9	0,9	1,2	0,7	1,1	0,8	0,7
88	0,8	0,7	0,6	0,8	1,4	1,6	1,1	1,8
89	0,6	0,6	0,6	0,7	0,3	0,5	0,5	0,6
90	2,0	1,8	2,2	2,1	2,5	4,5	5,8	6,3
91	0,8	0,8	0,8	0,8	0,3	0,3	0,4	0,3
92	0,9	0,7	0,7	0,7	6,1	5,2	3,8	4,3
93	0,9	0,9	0,9	1,1	0,5	0,7	0,3	0,4
95	0,9	1,1	0,9	0,9	1,1	3,3	1,4	0,7
97	0,6	0,8	0,8	0,7	0,4	0,7	0,3	0,3
98	1,0	1,0	1,0		0,5	0,8	0,8	

## Natrium-/ Kaliumwerte

Pat Nr	Natrium vor	Natrium 24	Natrium 48	Natrium 72	Kalium vor	Kalium 24	Kalium 48	Kalium 72
1	129	132	128	119	4,5	4,1	4,4	3,9
2	140	147	133	132	3,6	3,5	3,4	3,3
4	128	145	136	143	3,4	4,2	4,3	4,3
5	142	138	129	136	4,4	4,1	4,0	4,4
6	132	141	136	145	3,3	4,0	3,8	4,2
7	139	137		136	5,5	5,3		4,1
8	145	145	147	164	4,2	4,5	4,3	4,4
9	154	152	161	156	5,4	5,4	5,7	5,0
10	145	149	145	142	4,2	3,9	4,2	4,1
11	143	141	142	142	3,9	4,0	4,1	4,6
12	146	145	139	142	4,6	4,4	3,6	4,6
16	140	145	148	154	3,9	4,7	4,3	4,6
18	138	143	138	144	3,6	3,7	3,6	3,8
22	141	154	158	156	4,2	4,1	4,0	4,0
23	152	151	155	165	4,0	4,0	4,1	4,1
24	142	132	144	143	4,6	3,9	4,3	4,6
25	137	143	133	130	4,3	4,1	3,9	3,9
26	146	145	148		4,4	3,9	4,6	
27	139	143	122	129	4,2	4,1	3,5	3,6
28	144	150	141	144	4,8	4,3	5,0	4,3
29	132	122	135	140	3,9	3,4	3,4	3,9
30	144	150	145	150	4,0	4,1	3,8	4,0
32	141	144	147	140	4,0	5,1	4,5	4,4
33	145	142	141	144	4,1	4,5	4,1	4,8
34	142	139	140	143	4,1	4,3	3,8	4,2
38	124	144	141	133	4,0	5,1	4,5	4,2
40	142	139	141		3,8	4,4	3,4	
41	140	140	134		4,1	4,2	4,3	
42	144	143	141		4,2	4,2	4,2	
44	130	128	114	118	4,2	4,9	3,5	4,5
45	127	124	126	134	3,7	3,5	3,2	3,6
46	143	140	140	140	4,7	4,1	3,5	3,7
48	148	150	148	149	4,3	4,2	4,1	4,2
49	153	148	149	149	4,6	3,8	3,8	3,8
52	124	132	149	165	4,0	4,2	5,0	5,5
53	148	153	124	150	5,1	4,0	6,3	5,0
54	144	138	144	140	5,1	4,4	4,7	4,7
55	136	144	127	138	3,9	4,2	3,2	3,7
56	142	146	144	146	5,0	5,3	4,7	5,2
57	145	144	142		4,6	4,3	3,9	
58	145	147	142	140	4,4	4,4	4,1	4,3
60	145	134	121		5,0	4,3	4,0	
61	148	151	144	149	4,9	5,0	4,9	4,6
62	150	165	158	154	4,1	4,4	4,0	3,9
64	138	122	118	136	4,1	3,3	3,2	3,5
67	127	147	141	138	4,0	4,7	4,5	4,8
68	120	100	114		3,3	2,8	3,2	
69	112	147	148	138	3,4	4,5	4,0	4,3
71	148	144	145		4,5	4,8	4,2	
73	148	147	146	151	4,1	4,5	4,9	4,6
74	147	147	148	149	4,9	4,7	4,9	4,3
75	146	141	140	143	4,8	4,0	4,7	3,9
76	159	132	131	126	4,6	3,7	3,6	3,5
77	128	122	130	129	4,7	4,2	4,2	4,3
78	134	152	132		4,1	4,5	3,8	
80	148	129	143		5,4	4,0	4,0	
81	145	141	142		4,9	4,5	4,3	
82	103	113	105	104	3,7	3,6	2,9	2,9
83	129	141	150		3,2	3,4	3,8	
84	134	135	142		3,6	3,3	3,3	
85	124	136	132		3,7	3,8	3,3	
86	131	122	131	162	3,9	3,5	2,9	4,4
88	140	127	114	142	3,7	3,5	3,1	4,1
89	133	139	136	149	3,7	4,0	3,7	4,1
90	117	124	140	145	2,7	3,6	3,8	4,5
91	143	131	145	147	4,3	3,7	3,7	4,2
92	133	113	120	125	4,5	3,3	3,6	3,5
93	146	145	143	194	4,2	4,2	3,9	5,7
95	153	144	143	146	4,5	4,6	4,0	4,3
97	132	135	143	141	3,8	3,7	4,3	4,6
98	148	145	145		4,6	4,1	3,9	

## Kalziumwerte

Pat Nr	Kalzium vor	Kalzium 40	Kalzium 2	Kalzium 6	Kalzium 24	Kalzium 48	Kalzium 72
1	2,3	2,3	2,4	2,4	2,4	2,4	2,2
2	1,9	1,5	1,8	1,8	2,0	1,8	1,7
4	1,9	1,9	2,2	2,0	2,3	2,0	2,1
5	2,3	1,9	2,0	1,9	2,0	1,9	2,0
6	1,9	2,2	2,2	2,2	2,2	2,0	2,1
7	2,6	2,5	2,4	2,5	2,4		2,5
8	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,0	2,0
9	2,7	2,4	2,8	2,5	2,7	3,0	2,7
10	2,3	2,3	2,3	2,3	2,4	2,3	2,2
11	2,3	2,2	2,3	2,2	2,3	2,2	2,2
12	2,5	2,4	2,5	2,5	2,4	2,3	2,4
16	2,3	2,5	2,6	2,5	2,4	2,5	2,6
18	2,3	2,5	2,2	2,4	2,2	2,3	2,3
22	2,4	2,5	2,6	2,5	2,5	2,6	2,6
23	2,5	2,6	2,4	2,5	2,6	2,5	2,6
24	2,4	2,3	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3
25	2,3	2,2	2,2	2,2	2,4	2,2	2,1
26	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,5	
27	2,2	2,3	2,1	2,2	2,2	1,8	1,9
28	2,2	2,3	2,3	2,3	2,3	2,2	2,2
29	2,2	2,3	2,2	2,3	2,0	2,0	2,3
30	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2,1	2,3
32	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4	2,2	2,3
33	2,3	2,5	2,6	2,4	2,3	2,3	2,3
34	2,3	2,3	2,3	2,2	2,3	2,2	2,3
38	2,1	2,5	2,5	2,4	2,5	2,5	2,4
40	2,4	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	
41	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	
42	2,4	2,4	2,3	2,3	2,4	2,4	
44	2,1	2,5	2,2	2,1	2,2	1,9	1,9
45	1,6	1,6	1,6	1,6	1,5	1,5	1,5
46	2,5	2,5	2,5	2,5	2,4	2,4	2,4
48	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,2	2,3
49	2,2	2,4	2,4	2,4	2,2	2,3	2,3
52	1,9	2,1	2,3	2,3	2,0	2,4	2,7
53	2,4	2,5	2,5	2,2	2,1	1,8	2,3
54	2,4	2,3	2,5	2,5	2,4	2,6	2,6
55	2,0	2,1	1,9	1,9	2,2	2,1	2,2
56	2,3	2,4	2,4	2,3	2,3	2,2	2,1
57	2,3	2,1	2,3	2,2	2,3	2,3	
58	2,5	2,5	2,5	2,4	2,2	2,2	2,3
60	2,4		2,3	2,3	2,2	2,0	
61	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,2	2,4
62	2,5	2,5	2,3	2,4	2,6	2,4	2,4
64	2,3	1,9	1,7	1,9	1,7	1,5	1,9
67	2,3	2,5	2,5	2,3	2,6	2,5	2,4
68	2,1	1,7	2,3	1,8	1,8	2,0	
69	1,9	2,4	2,2	2,5	2,7	2,3	2,4
71	2,5	2,5	2,6	2,4	2,4	2,4	
73	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,5
74	2,4	2,5	2,4	2,4	2,4	2,5	2,4
75	2,5	2,4	2,4	2,4	2,4	2,3	2,3
76	3,0	2,6	2,6	2,6	2,5	2,4	2,4
77	2,4	2,3	2,3	2,6	2,2	2,3	2,3
78	2,1	2,3	2,4	2,0	2,4	2,2	
80	2,5	2,1	2,2	2,0	1,9	2,3	
81	2,3	2,2	2,4	1,9	2,2	2,5	
82	1,7	1,5	1,8	1,9	1,8	1,7	1,6
83	2,3	2,1	2,4	2,1	2,2	2,3	
84	2,1	2,2	2,1	2,3	2,1	2,4	
85	2,1	2,2	2,3	2,1	2,1	2,2	
86	2,4	2,4	2,8	2,2	2,0	2,2	2,9
88	2,5	2,0	3,0	1,5	2,2	2,0	2,4
89	2,4	1,6	1,4	1,6	2,2	2,3	2,5
90	1,9	2,5	2,4	2,4	2,0	2,3	2,4
91	2,5	2,5	2,3	2,7	2,2	2,5	2,4
92	2,0	1,6	1,6	1,9	1,8	1,9	1,9
93	2,5	2,5	2,3	2,6	2,4	2,2	3,0
95	2,4	2,4	2,1	2,4	2,4	2,2	2,3
97	2,0	2,3	2,3	2,3	2,1	2,3	2,3
98	2,4	2,3	2,4	2,4	2,2	2,3	

## Glukosewerte

Pat Nr	Glukose vor	Glukose 40	Glukose 2	Glukose 6	Glukose 24	Glukose 48	Glukose 72
1	143	95	88	86	239	229	72
2	175	115	138	125	268	126	121
4	197	88	97	90	78	56	109
5	105	102	107	85	82	240	100
6	100	118	104	118	88	108	82
7	113	139	137	118	170		145
8	112	108	153	165	158	558	237
9	157	126	142	113	240	115	118
10	107	112	105	101	91	82	156
11	149	104	101	90	163	164	80
12	105	123	123	122	125	150	94
16	115	156	144	99	94	85	90
18	128	108	98	92	71	137	112
22	86	194	203	121	90	245	205
23	238	215	181	122	203	175	266
24	169	94	86	84	93	132	138
25	100	112	101	83	115	117	127
26	101	136	106	104	68	60	
27	90	112	99	88	53	77	82
28	242	107	108	112	199	120	162
29	98	153	128	134	106	136	120
30	125	104	102	167	217	166	124
32	148	118	111	99	81	86	99
33	107	124	132	80	226	213	110
34	113	108	96	64	180	158	86
38	77	100	97	94	84	94	108
40	129	124	98	87	77	173	
41	80	123	105	88	88	125	
42	86	100	82	121	65	114	
44	87	99	86	69	174	95	57
45	177	161	160	100	188	158	164
46	87	125	106	93	69	108	175
48	131	126	133	208	149	176	144
49	71	91	96	88	149	156	139
52	143	165	155	177	147	175	162
53	110	105	109	113	123	284	202
54	91	109	103	80	73	103	91
55	122	108	84	78	86	82	104
56	105	98	109	98	90	187	125
57	107	94	99	99	96	178	
58	93	104	115	109	102	64	207
60	95		146	122	89	105	
61	114	175	151	106	99	53	135
62	91	144	117	132	140	99	104
64	101	121	113	103	120	70	73
67	81	128	85	130	111	210	120
68	71	59	85	94	39	74	
69	86	136	112	105	89	72	50
71	97	121	113	102	204	209	
73	82	96	92	87	62	75	112
74	93	109	103	92	70	163	151
75	109	98	88	91	64	76	176
76	101	131	144	114	88	67	55
77	90	101	73	95	86	118	81
78	87	113	87	68	49	149	
80	85	81	83	64	117	86	
81	117	92	127	80	58	82	
82	76	72	70	65	49	143	93
83	99	125	127	122	114	102	
84	152	129	95	91	155	124	
85	81	101	111	88	51	75	
86	93	109	119	81	110	142	140
88	159	91	130	57	76	127	78
89	153	75	97	59	85	95	149
90	99	135	125	116	80	206	122
91	88	86	77	84	74	129	142
92	113	75	68	72	56	135	89
93	85	127	102	104	83	151	122
95	99	115	94	76	88	103	127
97	262	308	282	216	211	305	412
98	82	209	178	79	97	156	

## Schmerzen

Pat Nr	Schmerz vor	Schmerz 40	Schmerz 2	Schmerz 6	Schmerz 24	Schmerz 48	Schmerz 72
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	1
4	0	1	0	1	3	1	1
5	0	0	0	1	0	0	0
6	1	1	2	2	1	1	1
7	0	1	2	0	0	0	0
8	1	1	2	3	3	2	1
9	0	1	1	0	0	0	0
10	2	2	2	1	1	1	1
11	0	1	1	1	0	0	1
12	1	0	1	1	1	0	0
16	0	1	1	0	0	0	0
18	2	1	2	2	1	0	0
22	0	0	1	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	1	0	0	0	0
25	1	1	1	1	0	0	0
26	1	0	0	0	0	0	0
27	3	0	2	2	2	2	2
28	1	1	1	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0
30	1	3	2	1	0	1	1
32	1	1	1	2	2	2	2
33	0	0	0	1	0	0	0
34	0	2	1	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0
40	0	1	1	2	2	0	0
41	0	0	1	1	0	0	0
42	2	0	1	3	3	2	2
44	0	1	1	1	1	1	0
45	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	1	2	1	0
48	0	0	0	0	0	0	0
49	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	0
53	0	0	0	2	3	1	1
54	0	0	0	1	0	0	0
55	1	1	1	0	0	0	1
56	1	0	0	0	1	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	1	0	0	0
60	1	1	1	2	0	0	0
61	0	1	1	1	1	0	0
62	0	0	1	1	2	2	1
64	2	2	2	2	1	1	1
67	1	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	0	0	0	0
69	1	1	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0
73	1	2	1	1	0	0	0
74	0	0	0	0	0	0	0
75	0	0	1	1	1	0	0
76	0	0	0	1	1	1	0
77	0	0	0	0	0	0	0
78	1	0	0	0	0	0	0
80	1	0	0	0	1	0	0
81	3	2	3	2	1	1	1
82	2	2	1	1	1	1	1
83	2	0	0	1	1	1	0
84	0	1	1	0	0	0	0
85	1	2	2	1	0	0	0
86	0	0	0	0	0	0	0
88	1	1	2	1	1	2	2
89	2	1	1	1	2	2	1
90	1	1	1	0	1	0	1
91	0	0	1	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0	0	0
93	0	0	1	1	0	0	0
95	0	0	1	0	0	0	1
97	0	1	1	0	0	0	0
98	1	1	2	0	0	0	0



## Untergruppenzuordnung

Pat Nr	blande-Gruppe	peak-Gruppe	Pankreatitis-Gruppe
1	1	0	0
2	1	0	0
4	0	0	1
5	0	1	0
6	1	0	0
7	1	0	0
8	0	0	1
9	1	0	0
10	0	1	0
11	1	0	0
12	0	1	0
16	1	0	0
18	0	1	0
22	1	0	0
23	1	0	0
24	1	0	0
25	1	0	0
26	1	0	0
27	0	1	0
28	1	0	0
29	1	0	0
30	1	0	0
32	0	1	0
33	0	1	0
34	1	0	0
38	1	0	0
40	1	0	0
41	0	1	0
42	1	0	0
44	0	1	0
45	1	0	0
46	0	0	1
48	1	0	0
49	0	1	0
52	1	0	0
53	0	0	1
54	0	1	0
55	1	0	0
56	0	1	0
57	1	0	0
58	0	1	0
60	0	1	0
61	0	0	1
62	0	0	1
64	0	1	0
67	0	1	0
68	1	0	0
69	1	0	0
71	0	1	0
73	0	1	0
74	1	0	0
75	0	0	1
76	0	0	1
77	1	0	0
78	1	0	0
80	0	1	0
81	1	0	0
82	1	0	0
83	1	0	0
84	1	0	0
85	1	0	0
86	1	0	0
88	1	0	0
89	0	1	0
90	0	1	0
91	1	0	0
92	1	0	0
93	0	0	1
95	1	0	0
97	1	0	0
98	1	0	0

## 8.2 Tabellen zu den Abbildungen

### Lipaseverläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [U/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [U/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	139	104	126	120
40min	381	113	524	439
2h	987	133	1150	1689
6h	3191	128	2091	6012
24h	1034	122	592	3612
48h	421	119	245	618
72h	220	117	187	308

### Amylaseverläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [U/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [U/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	38	32	37	37
40min	48	29	63	55
2h	81	32	100	139
6h	241	37	191	457
24h	169	38	125	589
48h	73	34	61	151
72h	50	33	42	74

### Elastase1-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [ng/ml]	Rücktransformierte Mittelwerte [ng/ml]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	2,0	2,0	2,1	2,0
40min	2,2	2,0	2,5	2,1
2h	3,8	2,0	3,8	2,8
6h	18,7	2,0	8,1	12,4
24h	4,4	2,1	2,7	8,7
48h	2,4	2,0	2,4	2,8
72h	2,1	2,0	2,0	2,3

### CRP-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [mg/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [mg/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	6,4	6,3	5,9	5,5
40min	7,2	6,9	6,1	5,9
2h	6,8	6,8	5,9	5,8
6h	7,1	6,8	6,2	6,0
24h	12,7	9,0	11,9	15,4
48h	16,6	8,5	12,5	34,0
72h	21,0	8,5	11,4	41,1

### Serumamyloid A-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [µg/ml]	Rücktransformierte Mittelwerte [µg/ml]		
	Gesamtgruppe	Blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	18,9	15,0	15,2	14,7
40min	18,7	14,8	13,7	13,1
2h	18,3	14,3	13,2	13,3
6h	16,7	14,1	13,3	12,7
24h	32,3	15,7	22,4	26,0
48h	50,6	15,1	25,7	59,0
72h	77,6	18,4	28,6	68,5

### a1-Antitrypsin-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [g/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [g/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	1,97	1,96	1,90	1,66
40min	1,80	1,81	1,75	1,55
2h	1,79	1,78	1,75	1,57
6h	1,75	1,78	1,69	1,34
24h	1,94	1,97	1,82	1,67
48h	2,03	2,02	1,94	1,86
72h	2,07	2,14	1,80	1,94

### a2-Makroglobulin-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [g/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [g/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	2,1	2,0	2,1	1,9
40min	2,1	2,0	2,0	1,9
2h	2,0	1,9	1,9	1,9
6h	2,0	1,9	1,9	1,7
24h	2,0	2,0	1,8	1,8
48h	2,1	2,0	1,9	1,6
72h	2,0	2,0	1,8	1,6

### PMN-Elastase-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [µg/l]	Rücktransformierte Mittelwerte [µg/l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	55,5	48,9	49,8	41,6
40min	47,3	44,9	47,0	37,6
2h	47,7	46,2	47,1	34,0
6h	49,9	46,1	50,4	39,2
24h	57,6	48,3	50,2	73,7
48h	56,4	49,3	48,3	51,4
72h	62,0	48,0	49,3	69,1

### Tumor M2-Pyruvatkinase-Verläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [U/ml]	Rücktransformierte Mittelwerte [U/ml]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	Peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	7,3	6,4	5,1	7,3
40min	8,3	7,5	6,1	8,2
2h	8,0	7,3	5,5	7,9
6h	7,7	6,9	5,1	9,0
24h	8,3	6,7	5,1	12,8
48h	8,7	6,4	6,0	13,1
72h	9,9	7,5	5,4	13,9

## Leukozytenverläufe

Zeitpunkte	Mittelwerte [10 <sup>9</sup> /l]	Rücktransformierte Mittelwerte [10 <sup>9</sup> /l]		
	Gesamtgruppe	blande- Untergruppe	peak-Untergruppe	Pankreatitis- Untergruppe
-12h	6,9	6,8	6,6	6,6
24h	7,4	6,6	6,7	10,7
48h	7,4	6,8	6,5	10,4
72h	7,0	6,9	5,3	8,9

## 8.3 Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ABTS	2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonsäure)Diammoniumsalz
AMP	Adenosinmonophosphat
AP-konjugiert	Alkalische Phosphatase-konjugiert
APH	Alkalische Phosphatase
BMI	Body-mass-index
CRP	c-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DPD	Dichlorphenyldiazoniumsalz
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EST	Endoskopische Sphinkterotomie
GOT	Glutamatoxalatacetate-Transaminase
HWZ	Halbwertszeit
KM	Kontrastmittel
n.s.	nicht signifikant
NPW	Negativer prediktiver Wert
ONW	Oberer Normwert
PMN-Elastase	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten-Elastase
PPW	Positiver prediktiver Wert
PSTI	Pancreatic secretory trypsin inhibitor
RER	Rauhes endoplasmatisches Retikulum
ROC	Receiver operating characteristics
SAA	Serumamyloid-A
Tu M2-PK	Tumor M2-Pyruvatkinase
a1-AT	Alpha1-Antitrypsin
a2-MG	Alpha2-Makroglobulin
γGT	L-γ-Glutamyl-Transferase

## 9 Danksagungen

Folgenden Personen möchte ich für die Unterstützung bei dieser Arbeit danken:

Herrn Prof. Dr. H. U. Klör für die Überlassung des Themas, die Einführung in wissenschaftliche Arbeitsmethoden, sowie ausgiebige und anregende Diskussionen

Herrn Dr. P.D. Hardt und Dr. W. Doppl für die kollegiale Betreuung, Beratung und Unterstützung während der Durchführung und Auswertung der Arbeit, sowie für manchen heiteren Diskussionseinwurf

Herrn Prof. Dr. Dr. N. Katz, Leiter der Abteilung Klinische Chemie und Pathobiochemie der JLU Gießen, für die Ermöglichung der Probenanalytik, sowie Herrn Dr. H. Temme für die unter seiner Leitung erfolgte Bestimmung und Diskussion der Labordaten

Herrn Prof. Dr. O. Hoffmann für die geduldige Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung

Den Leitern der folgenden internistischen Kliniken für die Zusammenarbeit bei der Patientenbetreuung:

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. Federlin, Medizinische Poliklinik, Gießen

Herrn H.G. Weppner, Drs. R. Pfaff und P. Streitzig, Balserische Stiftung, Gießen

Herrn Dr. H.-J. Schaefer, St. Josefskrankenhaus, Gießen

sowie den Ärzten und dem Pflegepersonal auf den Stationen der oben erwähnten Einrichtungen

Meinem guten Freund Oliver Kress für die beispiellose Zusammenarbeit und so manche erheiternde Nacht im Labor

Frau Schultheis und Frau Rosenbaum aus dem Gastroenterologischen Labor in der Medizinischen Poliklinik in Gießen für Ihre Unterstützung und Beratung bei den Laboranalysen

Den Pflegerinnen und Pflegern in der Endoskopischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik in Gießen

Meiner Frau Stefanie für die Unterstützung in Notfällen

Meiner Mutter Ursula Fadgyas für das Korrekturlesen

Meinem Schwager Thomas für die Layoutberatung

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter und meinem leider schon verstorbenen Vater, ohne deren Unterstützung mein bisheriger beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.

## 10 Lebenslauf

Name:		Thomas Oliver Fadgyas
Geburtsdatum:		08.11.1968
Geburtsort:		Dortmund
Ehefrau:		Stefanie Fadgyas, geb. Heun; Dr.med.
Eltern:		Ursula Fadgyas, geb. Kroll; Lehrerin Janos Fadgyas; Dipl. Ing.
Schulische Ausbildung:	1975-1979 1979-1988	Brechtener Grundschule, Dortmund Helmholtz-Gymnasium, Dortmund
Wehrdienst:	1988-1989	Grundwehrdienst in Lüneburg und Unna
Studium der Elektrotechnik:	1989-1991	Universität Dortmund
Studium der Humanmedizin:	1991-1997	Justus-Liebig-Universität, Gießen
Praktisches Jahr	1.Tertial 2.Tertial 3.Tertial	Innere Medizin in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik der JLU, Gießen Allgemeinchirurgie/ Traumatologie am General Hospital, University of Johannesburg, Südafrika Radiologie in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie der JLU, Gießen
Arzt im Praktikum:	1998-1999	Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum Abteilung für Kardiologie und Angiologie Prof. Dr. Barmeyer
Assistenzarzt:	seit 11/1999	Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum Abteilung für Kardiologie und Angiologie Prof. Dr. Barmeyer/ Prof. Dr. Mügge